COUNTWAY LIBRARY
HC 6008

BOSTON
MEDICAL LIBRARY
8 THE FENWAY

4728-41
28

ZEITSCHRIFT
FÜR
KINDERHEILKUNDE

BEGRÜNDET VON

H. FINKELSTEIN L. LANGSTEIN† M. v. PFAUNDLER C. v. PIRQUET† B. SALGE†

HERAUSGEGEBEN VON

R. DEGKWITZ, HAMBURG
J. DUKEN, GIESSEN
H. FINKELSTEIN, BERLIN
E. FREUDENBERG, MARBURG
TH. GOETT, BONN
E. MORO, HEIDELBERG
C. NOEGGERATH, FREIBURG I. B.
M. v. PFAUNDLER, MÜNCHEN
A. v. REUSS, GRAZ
H. RIETSCHEL, WÜRZBURG
E. ROMINGER, KIEL
B. DE RUDDER, GREIFSWALD

55. BAND

MIT 102 ABBILDUNGEN IM TEXT

BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1933

BOSTON MEDICAL
MAR 5 1963
LIBRARY

Druck der Spamer A.-G. in Leipzig. — Printed in Germany

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Ullrich, O. Splenektomiefolgen beim Morbus Gaucher. (Mit 10 Textabbildungen) 1

Mai, Hermann. Chemische Untersuchung einer Gaucher-Milz 12

Waller, Heinz. Das seelisch-abnorme Kind im Lichte der Psychologie primitiver Völker 17

Göbel, W. Eine Schulendemie von Erythema nodosum 30

Hantschmann, Gerhard. Über kombinierte Behandlung der kindlichen Anämien 51

Niederwieser, V. Mikromethode der Müller-Ballungsreaktion (M.B.R. II) . 67

von Bormann, Felix, und **O. Scheurer.** Experimentelle Untersuchungen an der Schleimhautdiphtherie der Tiere. I. Mitteilung. Die spezifische Wirksamkeit des Diphtherieserums bei bazillärer Tierinfektion. (Mit 3 Textabbildungen) 73

Heymann, Walter. Untersuchungen über die Phosphatstoffwechselstörung bei Rachitis. VIII. Mitteilung. Die quantitativen Verhältnisse der Glycero- und Hexosediphosphatasen in den Faeces des Menschen. (Befunde bei Rachitis, Spasmophilie, intestinalem Infantilismus und febriler Hypophosphatämie) 92

Langer, H., und **I. Pipirs.** Beiträge zur Pathogenese des Säuglingsdurchfalls. I. Mitteilung. (Mit 1 Textabbildung) 101

Keller, Walter, Alfred Klopstock und **Elisabeth Klopstock.** Serologische Untersuchungen bei Keuchhusten 112

Brehme, Th. Über einen Fall von Myelitis post vaccinationem bei vorausgegangener Poliomyelitis ant. acuta 123

Kleine Mitteilungen und Kasuistik

Belmonte, Walter. Zur Behandlung des Keuchhustens mit Brom. (Mit 2 Textabbildungen) 134

Berichtigung 136

Doxiades, L., und **W. Uhse.** Über die Einwirkungen des bestrahlten Ergosterins auf den Kreislauf. (Klinische und tierexperimentelle Studien.) (Mit 10 Textabbildungen) 137

Kuttner, H. P., und **Dankmar Hachenburg.** Der Pernoktonschlaf für Encephalographien im Kindesalter 152

Hasselbach, Friedrich. Prognosestellung bei der epidemischen Meningitis im Säuglingsalter. (Mit 1 Textabbildung) 161

Rau, Herbert. Die Bedeutung des Insulins für nicht diabetische Erkrankungen im Kindesalter. (Mit 12 Textabbildungen) 165

Deák, Eugen. Coli- und Paracolibefunde im Magen und Stuhl bei darmgesunden und darmkranken Säuglingen 196

Siwe, Sture A. Die Reticuloendotheliose — ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien. (Mit 9 Textabbildungen) 212

Seite

Haßmann, Kurt, und **Eugen Deák.** Zum Nachweis des toxischen Prinzips bei den schweren Säuglingsdyspepsien. (Vorläufige Mitteilung) 248

Becker, J. Über periphere Nervenendigungen in den äußeren Genitalien von Neugeborenen. (Mit 3 Textabbildungen) 264

Chaskina-Munder, G. Mikroflora der unspezifischen Vulvovaginitis bei Kindern 269

Friedjung, Josef K. Psychogene Störungen in der Vorpubertät 277

Lorenz, Ernst. Die Bedeutung des Diphtherie-Antitoxins für die Immunität gegen Diphtherie 282

Kleine Mitteilungen und Kasuistik:

Nassau, Erich. Haarfarbe und Rachitis 331

Rominger, E., und **Hugo Meyer.** Bemerkungen zu der Arbeit von Paffrath und Massart: „Langfristige Untersuchungen des Mineral- und Wasserstoffwechsels bei Frühgeborenen" in Bd. 54, 3.—5. Heft dieser Zeitschrift 333

Paffrath, H., und **J. Massart.** Erwiderung 337

Abb, Maria. Ist das Exanthema subitum eine selbständige Krankheit? (Mit 2 Textabbildungen) 339

Schiötz, Carl, und **Borgny Seland.** Welche Bedeutung hat der Geburtsmonat für die Zukunft des Kindes? (Mit 4 Textabbildungen) 348

Jochims, Johannes. Viscosimetrische Untersuchungen an Blutplasma von Kindern. VI. Mitteilung. Zur Frage der Beziehungen zwischen Wasserbindung und Fließelastizität des Plasmas. (Mit 4 Textabbildungen) . . 357

Stern, Erich. Beitrag zur Kenntnis und zur Therapie des Mongolismus . . 372

Courtin, W. Ichthyosis congenita unter dem Bilde der Erythrodermie congénitale ichthyosiforme (Brocq). (Mit 2 Textabbildungen) 384

Schlesinger, Eugen. Tafel zur Bewertung von Größe, Gewicht und Brustumfang der Kinder und Jugendlichen 389

Nassau, Erich. Weitere Erfahrungen mit der Behandlung der Rachitis in „Räumen künstlichen Sonnenscheins". II. Mitteilung. (Mit 2 Textabbildungen) 392

Faßrainer, Siegfried. Hämorrhagische Aleukie auf konstitutioneller Grundlage (konstitutionell-aplastische Anämie nach Ullrich). (Mit 2 Textabbildungen) 395

Ruotsalainen, Armas. Der Handgelenkumfang als Maß der Knochenderbheit bei Schulkindern 402

Hertz, Wilhelm. Der post-mortale Glykogenschwund in der Leber von menschlichen Neugeborenen und Feten 410

Bennholdt-Thomsen, C. Über sequestrierende Pneumonien im Kindesalter. (Metapneumonische Lungensequester.) (Mit 1 Textabbildung) 421

György, P., G. Popoviciu und **Tamotsu Sano.** Untersuchungen über die experimentelle Rachitis. VII. Mitteilung. Die Wirkung von Cerealien und von Kochsalz auf die Entstehung der Rattenrachitis 442

Orosz, D. Nekrosen bei kombinierter Adrenalin-Glykose-Infusion. Bemerkungen zum gleichnamigen Aufsatz dieser Zeitschrift Bd. 24, Heft 6 . . 467

Ullrich, O. Nachtrag zur Arbeit „Über die Dysostosis multiplex (Typus Hurler) usw." (s. diese Zeitschr. Bd. 54, S. 699) 470

Kleine Mitteilungen und Kasuistik:

Mayr-Weber, V. Mitteilung über einen eigenartigen Fall von Bindegewebsschwäche. (Mit 4 Textabbildungen) 472

Leo Langstein† 477
Kasahara, Michio, Tadashi Tsuda und **Munehiko Nagahama.** Klinische Studien über die supravitalgranulierten Erythrocyten bei Kinderkrankheiten. II. Mitteilung. Paroxysmale Hämoglobinurie 479
Köttgen, Hans-Ulrich. Zur Problematik allergisch bedingter Lungeninfiltrate im Kindesalter. (Mit 2 Textabbildungen) 483
Heymann, Walter, und **Elisabeth Maier.** Untersuchungen über die Besonderheiten des Kohlehydratstoffwechsels im Säuglings- und Kindesalter. II. Mitteilung. Bestimmung des ketogen-antiketogenen Quotienten der Nahrung bei Säuglingen und Kleinkindern, sowie Untersuchungen über den Einfluß alkalischer Salze und einiger Hormone auf den Ketonkörperstoffwechsel im Kindesalter 502
Heymann, Walter, und **Elisabeth Maier.** Untersuchungen über die Phosphatstoffwechselstörungen bei Rachitis. IX. Mitteilung. Die Beeinflussung des anorganischen Phosphats und des Calciums im Blut durch Schilddrüseninkret und „Thyreotropes Hormon“ 512
Zoelch, Philipp. Untersuchungen über die Bedeutung des Antitoxins für Krankheitsentstehung, Krankheitsschutz und natürlichen Heilungsvorgang bei Diphtherie und Diphtherie-Rezidiven 518
Kolrep, Mathilde. Über Gefahren der Überdosierung mit Grenzstrahlen beim wachsenden Organismus. II. Mitteilung 546
Kairies, A., und **Sigrid Goetze.** Untersuchungen zur Frage der Immunität bei Keuchhusten. (Zugleich ein Beitrag zur Vaccinebehandlung) . . . 551
Michaelis, Lili. Beitrag zur Kenntnis der Reticulocyten und ihrer klinischen Bedeutung im Kindesalter 567
Kasahara, Michio, und **Shinichi Nosu.** Studien über die Bleivergiftung im Säuglings- und Kleinkindesalter. I. Mitteilung. Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Übergang von Blei in die Milch . . 577
Kasahara, Michio, und **Munehiko Nagahama.** Studien über die Bleivergiftung im Säuglings- und Kleinkindesalter. II. Mitteilung. Die Bleianämie im Säuglings- und frühen Kindesalter. (Mit 2 Textabbildungen) 583
Hertz, Wilhelm. Stoffwechseluntersuchungen bei Glykogenspeicherkrankheit. (Mit 3 Textabbildungen) 588
Biedermann, H., und **Duken.** Zur Problematik der Stoffwechselvorgänge beim kindlichen acetonämischen Erbrechen. I. Mitteilung. Acetonämisches Erbrechen und Hypochlorämie 602
Biedermann, H. Zur Problematik der Stoffwechselvorgänge beim kindlichen acetonämischen Erbrechen. II. Mitteilung. Acetonämisches Erbrechen und Kohlehydratstoffwechsel 613

Kleine Mitteilungen und Kasuistik:

Behrens, Walter. Nierensteinkolik im frühesten Kindesalter 637

Altmann, Felix. Gleichzeitiges Auftreten von Zucker und Aceton im Harn bei nichtdiabetischen Kindern (Glykoketonurie). (Mit 4 Textabbildungen) 639
Erben, F. Reversion der Hämolyse im Kindesalter. (Mit 5 Textabbildungen) 669
Inaba, Itsuyoshi. Über die Krankheitsstadien des Keuchhustens vom hämatologischen Standpunkt und über das Wesen des sog. Keuchhustenrezidivs. (Mit 6 Textabbildungen) 677
Duken, J. Über Verlaufsarten der extrapulmonalen Primärtuberkulose. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der primären Schleimhauttuberkulose des Mundes 687

Seite

Bernheim-Karrer, J. Über subcutane Fettgewebsnekrosen beim Neugeborenen 695

Fabisch, W., und **F. Etzold.** Lävulose- und Galaktosetoleranz bei unreif geborenen Kindern 702

Rupilius, Karl. Ein Fall von malignem metastasierendem Sympathicoblastom 708

Freudenberg, E. Beiträge zur Verdauungsphysiologie des Säuglings. XVII. Der Gallenaktivator der Prolipase der Frauenmilch. (Mit 1 Textabbildung) 714

Kornfeld, W. Zur Bewertung von Größe, Gewicht und Brustumfang bei Kindern und Jugendlichen. Bemerkungen zu der in Heft 4 dieser Zeitschrift erschienenen „Tafel zur Bewertung von Größe, Gewicht und Brustumfang der Kinder und Jugendlichen" von Prof. Dr. Eugen Schlesinger 720

Kleine Mitteilungen und Kasuistik:

Dragišić, Br. Annuläre Hautblutungen bei einem Falle von infantiler Akrodynie (Feer). (Mit 2 Textabbildungen) 721

Papp, G., und **J. Steinert.** Beiträge zur Kenntnis der Hydrocele testis im Säuglingsalter 726

Rodecurt. M. Trichomonas — Vulvovaginitis infantum 729

Autorenverzeichnis 731

(Aus der Universitäts-Kinderklinik München. — Direktor: Geh.-Rat *v. Pfaundler.*)

Splenektomiefolgen beim Morbus Gaucher.

Von

Privatdozent Dr. **O. Ullrich,**

Oberarzt.

Mit 10 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 16. Januar 1933.*)

Die Kasuistik über den Morbus Gaucher (M.G.) ist in den letzten Jahren rasch angewachsen. *Pick* konnte für sein erschöpfendes Übersichtsreferat 1926 aus der Weltliteratur nur 29 durch anatomische Untersuchung gesicherte Fälle der 1882 erstmalig von *Gaucher* als „Épithélioma primitif de la rate" beschriebenen eigenartigen Krankheit sammeln. Nur 3 Jahre später haben *Hoffmann* und *Makler* 89 Fälle tabellarisch zusammengestellt, denen jetzt noch etwa weitere 30 einschlägige Beobachtungen (*Reiss* und *Cato*) hinzugefügt werden können. Wenn somit der M.G. nicht mehr als ausgefallene Rarität gelten kann, so dürfte das nicht in einer schnellen Zunahme dieser Art von Splenohepatomegalie begründet, sondern auf die erhöhte Beachtung zurückzuführen sein, die sie nach wachgerufenem Interesse und Förderung unserer Kenntnisse von den Lipoidspeicherungskrankheiten gefunden hat. Wir wissen durch die Untersuchungen von *Lieb* und *Epstein*, daß beim M.G. ein Sphingogalaktosid, das Kerasin, in bestimmte Zellverbände des Reticuloendothels eingelagert wird, während bei der *Niemann-Pick*schen Krankheit eine Phosphatidspeicherung und beim *Schüller-Christian*schen Syndrom eine Cholesterinanhäufung vorliegt. Das letztgenannte Krankheitsbild, für das eine Milz- und Lebervergrößerung nicht obligat ist, prägt sich klinisch mit der Trias: Landkartenschädel, Exophthalmus und Diabetes insipidus aus und ist vielleicht auch sonst anders geartet (*Rietschel*[1]) als die großzelligen Splenohepatomegalien vom Typus *Gaucher* und *Niemann-Pick*, deren Grundlage fast allgemein in einer Störung des Lipoidstoffwechsels erblickt wird. Auch diese beiden Vorgänge unterscheiden sich aber nicht nur in der Art der gespeicherten Lipoide, sondern gleichfalls im klinischen Verlaufe. Die *Niemann-Pick*sche Krankheit führt den bisherigen Erfahrungen nach

[1] Z. Kinderheilk. **54**, 65 (1932).

regelmäßig schon in den ersten Lebensjahren zum Tode, während der M.G. sehr verschiedene Intensitätsgrade aufweist und selbst mit einem relativ langen Leben vereinbar ist. Im frühen Kindesalter ist daher für die Prognose die Differenzierung der beiden Krankheitszustände unerläßlich. Sie läßt sich in exakter Weise nur mit histologischen bzw. histochemischen Untersuchungen von Punktionsmaterial durchführen, sofern nicht charakteristische, röntgenologisch nachweisbare Skeletveränderungen, die der *Niemann-Pick*schen Krankheit fremd zu sein scheinen, die Diagnose eines M.G. ermöglichen.

Da die Genese dieser Störungen im Lipoidstoffwechsel noch völlig im Dunkeln liegt, ist eine kausale Therapie vorerst ausgeschlossen. Während uns aber selbst palliative Maßnahmen beim Nachweis einer Phosphatidspeicherung versagt bleiben und das unabwendbare Schicksal der davon Betroffenen durch die Splenektomie anscheinend nur beschleunigt wird, kann dieser Eingriff beim M.G. unter bestimmten Umständen zweifellos von großem Nutzen sein. *A. W. Fischer* hat 1927 die Katamnesen der bis dahin bekanntgewordenen splenektomierten Gaucherkranken zusammengestellt. Er kommt auf Grund seiner Literaturstudien und Anfragen bei den einzelnen Autoren zu folgendem Ergebnis: Von insgesamt 41 Fällen sind 8 unmittelbar oder kurze Zeit nach der Operation gestorben; 10 weitere wurden nicht als verwendbar angesehen, da seit der Vornahme des Eingriffes noch kein ganzes Jahr verstrichen war. Von den übrigbleibenden 23 Fällen waren 11 beschwerdefrei, und zwar 6 davon auf die Dauer von 5—13 Jahren. Bei 12 Patienten war der Operationserfolg nicht voll befriedigend. Wohl blieb auch hier größtenteils ein Umschwung zur Besserung des Allgemeinzustandes nicht aus, bemerkenswerterweise traten aber 9mal kürzere oder längere Zeit nach der Operation Gliederschmerzen und Skeletveränderungen in verschiedenem Ausmaße auf. Seit diesen Erhebungen *Fischers* ist über mindestens 12 weitere Milzexstirpationen bei M.G. berichtet worden. Die Urteile über das Ergebnis lauten zu einem großen Teile günstig; von *Kirklin* und *Hefke* wird aber wiederum erwähnt, daß (2 Jahre) nach der Operation Knochenschmerzen auftraten. Die große Bedeutung der Frage, ob Skeletveränderungen, die beim M.G. zweifellos auch ohne Splenektomie zur Entwicklung kommen, durch diese Maßnahme begünstigt werden, veranlaßt uns, eine einschlägige, 2 Jahre lang laufende Beobachtung kurz mitzuteilen.

Von der Familiengeschichte des jetzt 5jährigen Helmut O. (Prot.-Nr. 862/30) ist zu erwähnen, daß den gesunden, nicht nachweislich blutsverwandten und der eingesessenen Landbevölkerung angehörigen Eltern das erste Kind — gleichfalls ein Knabe — im 3. Lebensjahr unter der Diagnose Jacksch-Hayemscher Anämie mit starker Milz- und Lebervergrößerung gestorben ist. Das zweite Kind, ein 7jähriges Mädchen, ist gesund und kräftig. Patient ist rechtzeitig geboren worden und hat sich im 1. Lebensjahre gut entwickelt. Im 3. Lebensmonat soll er eine

Darminvagination mit blutigen Stühlen gehabt haben, die sich aber ohne Operation von selbst wieder löste. Mit 12 Monaten lernte er laufen. Von der Mitte des 2. Lebensjahres an ist eine zunehmende Vergrößerung des Leibes aufgefallen, die mit Nachlassen des Spieltriebes und Mißlaunigkeit verbunden war. Diese Wesensveränderungen wurden durch Röntgenbestrahlungen und Blutinjektionen vorübergehend gebessert. Im 3. Lebensjahre acquirierte der Junge rasch nacheinander Keuchhusten und Masern. Daran anschließend verschlechterte sich der Allgemeinzustand wesentlich. Der Leibesumfang nahm rasch weiter zu. Im übrigen magerte das Kind ab, wurde immer blässer und bekam häufig Nasenbluten. Es wollte gar nicht mehr außer Bett sein und konnte kaum noch laufen. In diesem Zustande wurde es $2^3/_4$jährig in die Klinik gebracht.

Abb. 1. H. O., $2^3/_4$ Jahre alt. Mächtige Vergrößerung der Milz und der Leber. Ödeme, besonders an den unteren Extremitäten.

Aufnahmebefund (Oktober 1930): Bei dem dürftigen, müde und elend aussehenden Knaben besteht eine mächtige Auftreibung des Leibes, der eine deutliche Venenzeichnung aufweist. Durch die dünnen Bauchdecken lassen sich Milz und Leber, beide von sehr derber Konsistenz, in der auf Abb. 1 erkennbar gemachten Form und Größe abtasten. In dem schmalen Spaltraum zwischen den beiden Organen ist das Abdomen weich; eine intraabdominelle Flüssigkeitsansammlung ist nicht nachweisbar. Die unteren Extremitäten sind leicht ödematös geschwollen.

Die etwas trockene Haut sieht gelblich blaß aus, ist aber — von einer braunen Tönung der Fingerendphalangen in der Umgebung der Nägel abgesehen — *nirgends pigmentiert.* Auch die Skleren sind nicht verfärbt. Über Brust und Schultern sowie am Halse und im Nacken finden sich zahlreiche flohstichartige *Hautblutungen.*

An beiden Kieferwinkeln sind einige derbe, gut verschiebliche Drüsen bis zu Kirschkerngröße zu fühlen. Sonst keinerlei Drüsenschwellung nachweisbar.

Außer einem systolischen Geräusche über der Herzbasis ergibt die physikalische und röntgenologische Untersuchung der Brustorgane nichts Besonderes. Neurologischer Befund normal. — Der Urin enthält reichlich Urate, sonst keine pathologischen Bestandteile.

Das Skeletsystem weist keine Deformitäten auf und ist nirgends druckempfindlich. Alle Gelenke sind frei beweglich. Auf die Beine gestellt, steht Patient etwas unsicher und sucht beim Gehen mit den Händen nach Stützpunkten. — Milchgebiß vollständig, teilweise cariös.

Tuberkulinproben und serologische Untersuchung auf Lues negativ.

Blutbefund: Rote 1990000; Hämoglobin 46%; Färbe-Index 1,2; Anisocytose, keine kernhaltigen Erythrocyten.

Weiße: 4700; davon 32% granulierte Elemente (mit 1% Eosinophilen und 1% Mastzellen), 5% Monocyten und 63% Lymphocyten.

Plättchen: 18500.

Die *Milzpunktion*, die — nebenbei bemerkt — bei einer so mächtigen Vergrößerung des Organes mit keinem Risiko verbunden sein dürfte, ergab im frisch gefärbten Ausstrich des gewonnenen Materiales große epitheloide, teilweise vielkernige Zellen von der typischen Struktur der Gaucher-Zellen. Schnittpräparate der ausgestanzten kleinen Milzpartikel ließen auch die kennzeichnende alveoläre Anordnung dieser Elemente erkennen. Die mikrochemischen Fett- und Lipoidreaktionen waren negativ.

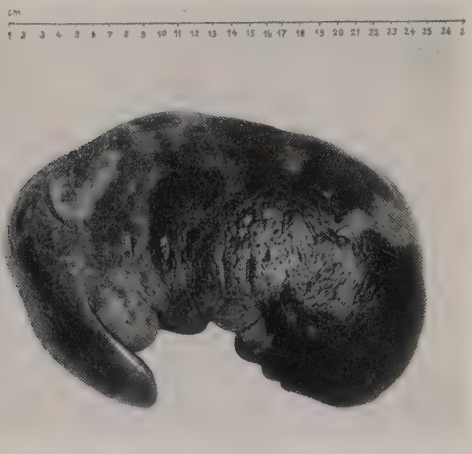


Abb. 2. Die operativ entfernte Milz wog 1728 g; die hellen Stellen entsprechen wachsgelben Infarktnekrosen.

Verlauf: Alle Versuche, den Allgemeinzustand zu heben und vor allem den Blutstatus vor der geplanten Splenektomie zu bessern, schlugen fehl. *Mehrere Bluttransfusionen blieben völlig wirkungslos.* Das Kind hatte ohne erkennbare Ursache *unregelmäßig intermittierendes Fieber, schwitzte auffallend stark* und kam immer mehr herunter. Wiederholt auftretendes, schwer stillbares *Nasenbluten*, Zunahme der Ödeme an der unteren Körperhälfte, erhebliche Dyspnoe, die sich besonders nach Nahrungsaufnahme verstärkte, sowie häufiges Erbrechen machten schließlich die Operationsindikation zu einer vitalen.

Am 27. XI. 1930 wurde auf der Chirurgischen Abteilung der Klinik (Prof. *Drachter*) in Avertinnarkose die Splenektomie vorgenommen. Da keine Verwachsungen bestanden, ließ sich der Eingriff ohne größeren Blutverlust verhältnismäßig einfach durchführen. Eine mandarinengroße Nebenmilz, deren Oberfläche annähernd das Aussehen normalen Gewebes hatte, wurde absichtlich in situ belassen.

Das entfernte Organ (Abb. 2) wog 1728 g. Es sah infolge zahlreicher, teilweise recht ausgedehnter, wachsgelber Infarktnekrosen, die sich scharf begrenzt von dem übrigen karmoisinroten Gewebe absetzten, außerordentlich bunt aus. — Über das Ergebnis der chemischen Untersuchung wird *Mai* im Anschluß an diese Arbeit berichten.

Die Operation wurde glatt überstanden und war bald von einem *sichtlichen Umschwung zur Besserung im Allgemeinbefinden* gefolgt. Bereits 14 Tage nach der Splenektomie konnte Patient in recht gutem Zustande von mir in der Münchner Gesellschaft für Kinderheilkunde[1] demonstriert werden. Sehr eindrucksvoll war

[1] Sitzg. v. 11. XII. 1930; Klin. Wschr. **1931**, 332.

vor allem der rasche Anstieg der Blutelemente. Nachdem die Zahl der Thrombocyten sehr schnell auf über 200000 pro Kubikmillimeter emporgeschnellt war, erreichten die Werte für Erythrocyten und Hämoglobin unter dem Auftreten jugendlicher Zellen im Verlaufe von 4 Wochen annähernd die Norm. Im weißen System kam es zu einer überschießenden Leukocytose mit starker Linksverschiebung und Eosinophilie. Letztere erreichte den Höhepunkt mit 16% (bei einer Gesamtweißenzahl von 14800) 8 Wochen post operationem. Bei gutem Appetite stieg das Körpergewicht in 2 Monaten von 10 kg auf 12,2 kg an. Fülle und Turgor des Unterhautfettgewebes besserten sich bedeutend (Abb. 3).

Sehr markant war ferner der Stimmungswechsel. Das vorher immer stille und weinerliche Kind wurde sehr lebhaft und vergnügt. Es zeigte großen Bewegungstrieb und konnte Anfang Januar mit kleinen Schritten frei laufend größere Wegstrecken zurücklegen.

Abb. 3. H. O., 2 Monate post operationem.

Mitte Januar wurde jedoch die Besserung der motorischen Funktionen durch ein Intermezzo unterbrochen. Eines Morgens wollte der Knabe plötzlich nicht mehr stehen und zog unter Schmerzäußerung beim Aufstellversuch das linke Bein an. Die Angaben über Beschwerden waren sehr unbestimmt. Objektiv ließ sich eine Druckschmerzempfindlichkeit oberhalb des linken Kniegelenkes feststellen. Hier bestand auch eine eben bemerkbare Schwellung. Röntgenologisch waren noch keine sicheren Veränderungen am Skeletsystem nachweisbar. Nach wenigen Tagen der Schonung setzte Patient seine Gehversuche fort und verließ am 29. I. 1931 die Klinik.

Er ist uns seither mehrmals ambulant vorgestellt worden. Bis auf die immer wiederkehrenden *Gliederschmerzen* ist der Allgemeinzustand im großen und ganzen zufriedenstellend geblieben. Das rote Blutbild und die Thrombocytenzahl haben sich leidlich konstant erhalten. Hingegen hat sich bei ständig hoher Weißenzahl bis zu 25000 eine stabile Lymphocytose von 60—67% manifestiert (Abb. 4). Die Prozentzahlen der Monocyten überstiegen nie 6%. Pathologische Zellen konnten in keinem Ausstrich gefunden werden.

Irgendwelche Zeichen einer hämorrhagischen Diathese wurden nicht mehr bemerkt. Ebenso haben die profusen Schweißausbrüche, die in den ersten Monaten nach der Operation noch auftraten, ganz aufgehört.

Der Ernährungszustand ist durchaus genügend. Der Junge hat leidlich frische Farben und ist oft sonnengebräunt. Sonst hat sich keinerlei Pigmentierung eingestellt.

Eine Zunahme von Lymphdrüsenschwellung ist nicht nachweisbar. Die Leber hat ihre ursprüngliche Größe fast unverändert beibehalten. Über das Verhalten der Nebenmilz gibt der Palpationsbefund keinen befriedigenden Aufschluß. — Die geistige Entwicklung hat große Fortschritte gemacht.

Dieses recht günstige Resultat der Operation wird nun aber eingeschränkt durch schubweise auftretende, nach Art einer Polyarthritis rheumatica verlaufende Attacken von Gelenk- und Gliederschmerzen, die häufig auch mit Temperatursteigerung verbunden sein sollen. Der Junge hat in fast allen Extremitätenteilen nacheinander und nebeneinander Beschwerden gehabt, die sich in großer Druckempfindlichkeit äußern und oft mit deutlicher Schwellung der befallenen Gelenksgegend einhergehen. Infolge dieser Erscheinungen ist der Kleine häufig bettlägerig gewesen, wenn er auch jetzt noch, brieflicher Mitteilung nach, in schmerzfreien Intervallen Spaziergänge bis zu einstündiger Dauer ohne Ermüdung ausführen kann.

Bei den Nachuntersuchungen (die letzte fand im Mai 1932 statt) war äußerlich am Skeletsystem kaum eine Veränderung wahrzunehmen. Nur in den Hüft-

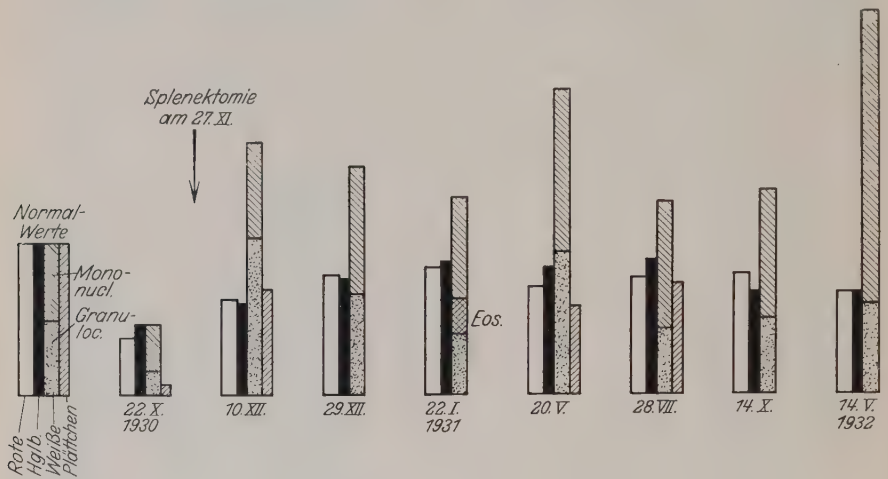


Abb. 4. Blutwerte vor und nach der Splenektomie.

gelenken ließ sich eine im Ausmaß wechselnde Behinderung der Bewegungsfähigkeit, besonders der Rotation und der Streckung, feststellen. Alle übrigen Gelenke waren frei beweglich und zeigten normale Konturen. Eine leichte Kyphose der Wirbelsäule beim Sitzen und Stehen konnte passiv im Liegen ganz ausgeglichen werden.

Demgegenüber ließen aber die *Röntgenaufnahmen* des Skeletes erstmalig im Mai 1931 deutliche Knochenveränderungen erkennen, die sich seither — wie die Abb. 5—10 zeigen — *wesentlich verstärkt* haben. Die Spongiosa der langen Röhrenknochen weist nebeneinander unregelmäßige Aufhellungen und Verdichtungen auf; sie sieht im ganzen sehr grobmaschig und teilweise wurmstichartig durchlöchert aus. Die Corticalis ist an einzelnen Stellen papierdünn und leicht nach außen getrieben, so daß die Knochen eine etwas plumpe Gestalt erhalten. Das distale Femurende erinnert an die Form eines Erlmeyerkolbens; diese flaschenförmige Auftreibung scheint in der Regel eines der ersten röntgenologisch nachweisbaren Zeichen der Skeletbeteiligung beim M.G. zu sein. Am stärksten sind die Zerstörungen der Knochenstruktur an den proximalen Enden der Oberarm- und Oberschenkelknochen, besonders an den Epiphysenkernen, ausgeprägt. Es ist begreiflich, daß eine auf diese Stellen beschränkte Röntgenuntersuchung bei anderen Fällen von Knochen-Gaucher zu Fehldiagnosen, wie Coxitis tuberculosa und

Abb. 5. R. Arm; aufgenommen am 29. VII. 1931.

Abb. 6. L. Bein; aufgenommen am 29. VII. 1931 (Erlmeyerkolben-Form des distalen Femurendes).

*Perthes*sche Krankheit, Anlaß gegeben hat. Im übrigen führt aber die hochgradige Speicherung der Gaucher-Substanz im Knochenmark zu so charakteristischen und einzigartigen Bildern, daß die Röntgenuntersuchung zweifellos ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel darstellt. — Erwähnt sei noch, daß die Wirbelsäule unseres Patienten bisher keine Abweichungen in der Struktur und Form der Wirbel erkennen läßt.

Abb. 7. R. Oberarm; aufgenommen am 14. X. 1931.

Abb. 8. R. Oberarm; aufgenommen am 14. V. 1932.

In Übereinstimmung mit anderenorts gemachten Beobachtungen hat demnach die Splenektomie bei einem $2^3/_4$jährigen Knaben mit weit vorgeschrittenem M.G. in *mancher Beziehung großen Nutzen* gebracht. Die Operation hat nicht nur die akute Gefahr, die dem Kinde infolge hochgradiger Anämie und hämorrhagischer Diathese drohte, beseitigt, sondern auch das Allgemeinbefinden zweifellos günstig beeinflußt. Die Stauungserscheinungen an den unteren Extremitäten sowie

die Beeinträchtigung der Atmung und der Nahrungsaufnahme wurden mit der Entfernung der mächtig vergrößerten Milz behoben und damit dem kleinen Patienten ganz augenscheinlich geholfen. *Andererseits machten sich aber bald nach der Operation Beschwerden von seiten des Skeletsystems* geltend, an dem die Röntgenuntersuchungen einen fortschreitend destruktiven Prozeß infolge anwachsender Kerasinspeicherung nachweisen ließen.

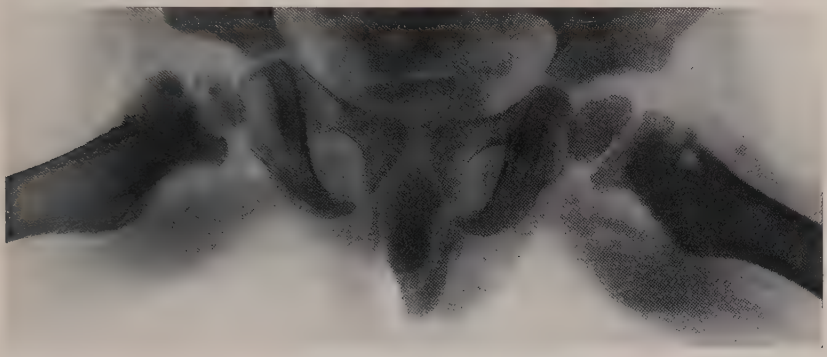


Abb. 9. Beckenaufnahme vom 29. VII. 1931.

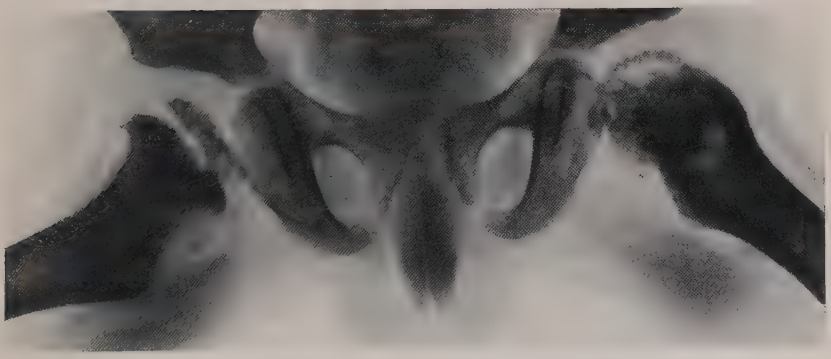


Abb. 10. Beckenaufnahme vom 14. V. 1932.

Die ossuäre Form des M.G. hat nach *Pick* eine besondere familiäre Disposition zur Voraussetzung. Er beobachtete eine ungewöhnlich starke Ablagerung von Lipoiden im Skeletsystem erstmalig bei 4 Brüdern unter 7 Geschwistern. Die Krankheit zog sich hier jahrzehntelang hin, wobei die Vergrößerung von Milz und Leber nicht einmal sehr hochgradig war. Wenn somit *erbkonstitutionelle* Varianten hinsichtlich der Aufeinanderfolge und des Grades der Speicherung in den einzelnen Organen auch nicht zu bezweifeln sind, so ist doch recht auffallend, daß fast alle übrigen Fälle von stärkerer Skeletbeteiligung beim M.G.

nach Vornahme der Splenektomie auftraten. Besonders bemerkenswert ist dabei, daß von 12 einschlägigen Beobachtungen (zu den 10 von *A. W. Fischer* zitierten Fällen — einschließlich Fall *Moro-Willms* — ist der Fall *Kirklin* und *Hefke* sowie unser Patient hinzugezählt) nicht weniger als 9mal die Milzexstirpation im Kindesalter ausgeführt wurde, und daß hier wiederum die Skeleterkrankung bei besonders niedrigem Operationsalter die stärksten Ausmaße annahm (Fälle *Howland-Rich*, *af Klercker* und der vorliegende). Dieses Verhalten ist bei der Auffassung, daß in der Pathogenese des M.G. eine Störung im Lipoidstoffwechsel führendes Prinzip ist, fast zwangsläufig zu postulieren: *Je intensiver der Prozeß ist, um so früher wird sich eine Splenohepatomegalie entwickeln, und die Herausnahme der Milz wird dann in diesen Fällen eine besonders starke Inanspruchnahme der speicherungsfähigen Zellen im Knochenmark zur Folge haben.*

Obwohl bei unserem Patienten vor der Operation röntgenologisch eine Beteiligung des Skeletsystems am Krankheitsprozeß nicht nachweisbar war, soll damit nicht gesagt sein, daß Markveränderungen vollständig gefehlt haben. Ihre Präexistenz ist vielmehr mit großer Wahrscheinlichkeit zu vermuten, da bereits knapp 2 Monate nach der Splenektomie die ersten Knochenschmerzen auftraten. Mit Recht wird die Auslösung solcher Beschwerden in dem ganz analogen Falle *af Klerckers* von diesem auf die gesteigerte mechanische Belastung des Knochens bezogen, die bei seinem wie bei unserem Patienten aus dem vermehrten Bewegungstrieb nach der Operation resultierte. Für die rasche Progression der Knochenerkrankung wird aber sicher die Milzexstirpation ausschlaggebend gewesen sein. Daß einem *erbkonstitutionellen* Momente für das Ausmaß der Skeletveränderungen unseres Falles höchstens eine *untergeordnete* Bedeutung zukommt, erhellt aus dem Verlaufe der Krankheit bei seinem älteren Bruder. Dieser ist $2^3/_4$jährig ohne Hinweissymptome auf Knochenbeteiligung gestorben. Das gleiche Schicksal hätte unzweifelhaft schon längst unseren Patienten ohne Vornahme der Splenektomie getroffen. Damit dürfte die *vermehrte Stapelung der Gaucher-Substanz im Knochenmark nach der Milzentfernung und der damit erfolgenden Ausschaltung des Hauptspeichers außer Frage gestellt sein.*

Schließlich sei noch kurz darauf hingewiesen, daß die zum Krankheitsbild des M.G. gehörige Anämie und Leukopenie sowie die gleichfalls sehr oft beobachtete Reduktion der Thrombocyten durchaus nicht auf eine Funktionsbeeinträchtigung anatomischer Art des hämatopoetischen Systems zu beziehen oder gar als Maßstab für den Grad der Speicherung im Knochenmark zu brauchen sind. Der Blutstatus unseres Patienten ist jetzt trotz ausgedehnter Lipoidablagerungen im Skelet noch wesentlich besser als vor der Milzentfernung. Der prompt nach der Operation einsetzende Anstieg der Blutelemente ist auch nicht

mit einer Einschränkung der Blutuntergangsquote durch Ausschaltung der erkrankten Milz erschöpfend zu erklären. Vielmehr weisen die zahlreich auftretenden Jugendformen auf eine neu belebte Knochenmarkstätigkeit durch Wegfall einer splenogenen Hemmung hin. Der günstige Einfluß der Milzexstirpation auf den Blutstatus ist also beim M.G. auf einen prinzipiell entsprechenden Mechanismus wie bei der hämolytischen Anämie und der essentiellen Thrombopenie zurückzuführen.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Splenektomie für einen Gaucher-Kranken Licht- und Schattenseiten hat. Da der Eingriff an der für die Pathogenese maßgebenden Stoffwechselstörung nichts ändert, genügt die Diagnose eines M.G. *allein* nicht als Indikation. Die Gefahr einer Ableitung der Speicherung in das Skeletsystem wird bei beschwerdefreiem Verlauf von der Operation abraten lassen. Vor allem sollte die Splenektomie im Kindesalter nur vorgenommen werden, wenn das Leben durch schwere Anämie und hämorrhagische Diathese direkt bedroht oder durch mechanische Auswirkungen eines mächtigen Milztumors sehr beschwerlich gestaltet wird. Nur in solchen Fällen können die Aussichten auf einen oft sehr günstigen Erfolg der Operation das Risiko einer ossalen Manifestation aufwiegen.

Literaturverzeichnis.

Vollständige Literaturnachweise bei: *Fischer, A. W.*, Bruns' Beitr. **141**, 290 (1927). — *Hoffmann* u. *Makler*, Amer. J. Dis. Childr. **38**, 775 (1929). — *Pick*, Erg. inn. Med. **29**, 519 (1926). — *Reiss* u. *Cato*, Amer. J. Dis. Childr. **43**, 365 (1932).

München, Lindwurmstr. 4.

(Aus dem Laboratorium [Leiter: Dr. phil. et med. *H. Mai*] der Universitäts-Kinderklinik München [Direktion: Geh. Rat Prof. Dr. *v. Pfaundler*].)

Chemische Untersuchung einer Gaucher-Milz.

Von

Hermann Mai.

(*Eingegangen am 16. Januar 1933.*)

Während das klinische Bild und die anatomischen Befunde der Splenohepatomegalie seit nahezu einem halben Jahrhundert bekannt sind, hat erst das letzte Jahrzehnt eine Klärung der chemischen Besonderheiten dieser Krankheit, insonderheit der Natur der Zellinfiltrationen, gebracht.

Nach vorläufigen Anfängen verschiedener Untersucher, die — allerdings meist auf histochemischem Wege oder mit Hilfe qualitativer Reaktionen — den Gedanken nahelegten, die krankhaften Einlagerungen als unbekannten Eiweißkörper oder als Lipoid der Phosphatid- oder Steringruppe zu betrachten, haben als erste *H. Lieb* und *E. Epstein*[1] die Gaucher-Substanz isoliert und auf exakt chemisch-analytischem Wege ihre Natur als Lipoid der Cerebrosidgruppe, nämlich als Kerasin, erwiesen.

In kurzen Abständen teilten dann mehrere Autoren[2] Ergebnisse chemischer Untersuchungen an Gaucher-Organen mit, welche — nach dem Vorgehen *Liebs* — sämtlich eine beträchtliche Anreicherung des genannten Sphingogalaktosids erwiesen, während der Gehalt sowohl an Phosphatiden wie Sterinen von der Norm nicht abwich. Fälle vom Typus *Niemann-Pick* hingegen zeigen eine erhebliche Vermehrung der Phosphatide, wogegen Cerebroside in solchen Organen nicht auffindbar sind. Letztere fehlen auch in Organen vom Typus *Schüller-Christian*, bei dem die Störung den Sterinstoffwechsel betrifft.

Hentschel, damals Assistent an obiger Klinik, hat, wie er in einer Diskussionsbemerkung* bei Besprechung und klinischen Demonstration des vorliegenden Falles mitteilte, kurz vor seinem Tode damit begonnen, Kerasin aus der exstirpierten Milz darzustellen und das Fehlen einer Phosphatid- und Sterinspeicherung zu erweisen.

* Sitzung der Münchner Gesellschaft für Kinderheilkunde v. 11. XII. 1930 (Klin. Wschr. **1931 I**, 337).

Methodik.

Unmittelbar nach der Splenektomie ließ sich aus der Milz so viel Blut gewinnen, daß schon im abgepreßten Serum eine Anzahl wichtiger Analysen ausgeführt werden konnte. Ziemlich hoch war der Gehalt an säurelöslichem Phosphor mit 6,8 mg% (*Bell-Doisy*), normal der Calciumwert mit 10,3 mg% (*Kramer-Tisdall*), niedrig der Zuckergehalt von 39 mg% (*Hagedorn-Jensen*). Niedrig erscheinen ferner die Mengen für Lecithin mit 105 mg% (*Bloor*) und freies, also direkt mit Digitonin fällbares Cholesterin mit 34 mg% (*Windaus*), während der Gehalt an Gesamtsterin 168 mg% betrug.

Zunächst wurde ein Teil der Milz so fein wie möglich zerhackt und in dünner Schicht im Warmluftstrom rasch getrocknet. 1506 g ergaben so einen Lufttrockengehalt von 321,3 g = 21,3%. Auf dieses „Lufttrockenpulver" sind sämtliche im folgenden gegebenen Werte bezogen. Entwässert man es vollends im Trockenschrank bei 105°, so ergibt sich dafür ein Trockengehalt von 89,7%*.

Als Vergleich für sämtliche Untersuchungen wurde gleichzeitig gesunde Milch Erwachsener in Arbeit genommen. Sie besaß einen Lufttrockengehalt von 23,9%. In dieser Richtung zeigte die Gaucher-Milz kein von der Norm abweichendes Verhalten.

Tabelle 1.

Gaucher-Milz	21,3%	Trockenmasse
Normalmilz	23,9%	„
Normalwert in den Lehrbüchern	21,5%	„

Bei der weiteren Aufarbeitung des Milzpulvers wurde der von *Epstein* und *Lieb* eingeschlagene Weg eingehalten.

Zur Bestimmung des Sterin- sowie des Phosphatidgehaltes wurden mehrere Einzelproben des Lufttrockenpulvers verarbeitet. Portionen von je 5 g wurden mit 50 ccm 10proz. wässeriger Kalilauge digeriert, einige Stunden der Quellung überlassen und hierauf noch eine Stunde am Sieden gehalten. Alsdann wurde das Sterin mit Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherextrakte verdampft, der Rückstand mit 25 ccm Alkohol aufgenommen und mit 1proz. Digitoninlösung nach *Windaus* gefällt. Gegenüber dem auf diese Weise ermittelten freien Sterin wurden andere Proben vor dem Ausschütteln mit Äther eine Stunde lang mit Natriumalkoholat verseift. Es fanden sich folgende Werte:

	Freies (nicht verestertes) Sterin mg% Lufttrockenpulver	Ges. Sterin mg%
Normalmilz von Erwachsenen . . .	168,8	182,3
Gaucher-Milz *Ostler*	48,6	64,0

* Wie von *Ullrich* erwähnt, wies die Milz zahlreiche, von dem umgebenden Gewebe scharf abgesetzte gelbe Herde auf; diese ergaben einen Lufttrockengehalt von nur 14,1%.

Während *Hamperl-Wasicky*[3] in der Gauchermilz bedeutend mehr Sterin finden als in normaler Milz, war in unserem Fall gegenüber der gesunden Milz ein erheblich geringerer Steringehalt festzustellen.

Sehr mit Recht weist *Epstein*[4] auf die mangelnde Berechtigung hin, den gesamten ätherlöslichen Phosphor auf Lecithin umzurechnen und erwähnt eine Reihe von Substanzen, denen solcher P entstammen kann. Zu diesen wichtigen Einwänden kommt ferner, daß Äther entsprechend dem Maße seines Wasserbindungsvermögens auch gelöstes anorganisches Phosphat aufnimmt, was bei tagelanger Extraktion wohl zu berücksichtigen ist. Man kann sich durch kurzes Ausschütteln einer wässerigen Phosphatlösung mit Äther rasch davon überzeugen. Es ist daher ausschließlich der durch Aceton fällbare Teil des ätherlöslichen Phosphors auf Lecithin umgerechnet.

	Aceton fällb. ätherlösl. P mg% Trockenpulver	Lecithin mg%
Gaucher-Milz	10,3	257
Normalmilz	25,0	625

Es findet sich, ähnlich wie der Steringehalt, auch der Phosphatidwert gegen die Norm deutlich vermindert.

Im Soxleth-Apparat wurden alsdann 2mal 100 g des Lufttrockenpulvers auf die Dauer von 5 Tagen mit Äther extrahiert. Die hellbraunen klaren Extrakte wurden verdunstet; sie hinterließen eine schokoladebraune sirupös-zähflüssige Masse, die über Chlorcalcium im evakuierten Exsiccator zu trockenen, aber äußerst hygroskopischen Krusten erstarrt und im Mittel 9,67 g wog, während aus 100 g Trockenpulver von Erwachsenen-Normalmilz 10,33 g ähnlich aussehenden Abdunstungsrückstandes des Ätherextraktes erhalten wurden. Die mit Äther behandelten Milzpulvermengen wurden alsdann 12 Stunden mit 96proz. Äthylalkohol bei einer Temperatur von 40° erschöpfend extrahiert. Der Rückstand dieser Fraktion wog nach dem Trocknen 18,81 g. Aus gleichen Proben gesunder Milzen ließen sich nur 9,40 g alkohollöslicher Substanz gewinnen. Der aus Gaucher-Milz gewonnene Abdunstungsrückstand dieser Fraktion bildete nach dem Trocknen eine gelbliche, amorph gekörnte Masse, jener aus normaler Milz bestand aus festen rehbraunen Krusten, beide waren frei von Cholesterin.

Die vorher mit Äther und mit 40° heißem Alkohol extrahierten Proben wurden jetzt mit siedendem Alkohol 4 Stunden lang ausgezogen und heiß filtriert. Nach Verdampfen des Alkohols blieben als Rückstand der Gaucher-Milzproben im Mittel 6,10 g, in jener von Normalmilz 2,94 g, die nach dem Trocknen braune, zähe Krusten bildeten. Auch in dieser Fraktion ließ sich kein Cholesterin nachweisen.

Zur Reinigung und Isolierung des in den Alkoholfraktionen vermuteten Kerasins wurde nach dem Vorgehen *Liebs* die Sublimatfällung

Tabelle 2.

Ausgangsmaterial	Ätherfraktion lufttrockenes Pulver	Frische Milz	40° Alkohol-Fraktion Trock.-Pulver	Frische Milz	Siede-Alkohol-Fraktion Trock.-Pulver	Frische Milz	Insgesamt: Alkohollösl. Trockensubstanz	Frische Milz	Alkohol- und Ätherlöslich: Trock.-Pulver	fr. Milz
	g%	%	.%	%	%	%	%	%	%	%
Normalmilz . .	10,33	2,54	9,40	2,24	2,94	0,70	12,34	3,02	22,67	5,38
Gaucher-Milz *Helmut O.* . .	9,67	2,05	18,81	3,83	6,10	1,29	24,91	5,28	34,58	7,38
Gaucher-Milz *Epstein* . . .	7,61	—	10,14	—	2,10	—	12,24	—	19,85	—
Lieb	6,7	—	25,5	—	9,45	—	34,95	—	41,65	—
Durchschnitt der übrigen *Gaucher*-M. (Formol fixiert) .	6,4	—	—	—	—	—	—	—	15,5	—

vorgenommen. Bei Zusatz einer kalt gesättigten Quecksilberchloridlösung entstand ein äußerst voluminöser Niederschlag, der sich gut absetzte. Nach dem Waschen wurde er in Alkohol suspendiert, auf dem siedenden Wasserbad Schwefelwasserstoff eingeleitet und das ausgefallene Quecksilbersulfid auf dem Heiztrichter abfiltriert. Schon während des Abkühlens fiel im Filtrat eine Gallerte von kugeliger Beschaffenheit aus, welche nach dem Trocknen — zuletzt bei vermindertem Druck über Chlorcalcium — als spröde Substanz leicht pulverisierbar war. Nach wiederholter Reinigung mit Tierkohle ließ sich ein Siedepunkt von 184° erreichen, wobei schon einige Grade tiefer allmähliches Erweichen eintrat.

Aus 3,1317 g Abdunstungsrückstand der 40gradigen Alkoholfraktion ließen sich 1,1542 g = 36,8%, auf 100 g Lufttrockenpulver bezogen 6,8 g Substanz, darstellen. Wenn man die Verluste beim Umkrystallisieren und, wie *Lieb*, die Tatsache bedenkt, daß auch die Siedealkoholfraktion noch geringere Mengen des Galaktosides enthält, so wird man auch im vorliegenden Fall von Morbus Gaucher einen Gehalt von 8—9 g Kerasin pro Centum Milztrockenpulver annehmen dürfen.

Herr Professor *Klenk* (Tübingen) hatte die große Liebenswürdigkeit, die von uns dargestellte Substanz polarisationsmikroskopisch zu untersuchen und teilt uns mit, das für Kerasin charakteristische optische Verhalten gefunden zu haben. Er vermutet außerdem, daß die Alkoholfraktionen in reichlicher Menge noch einen zuckerfreien Körper unbekannter Art enthielten, dessen Identifikation durch die sehr leichte Oxydierbarkeit unmöglich war. Wir selbst begnügten uns, die nach hydrolytischer Spaltung des Kerasins erhaltenen Produkte nach ihrem

Schmelzpunkt zu identifizieren und damit das Vorhandensein von Kerasin zu erweisen. Es ließen sich nach Behandeln mit methylalkoholischer Schwefelsäure der Methylester der Lignocerinsäure in blendendweißen, fettigen Kryställchen mit dem Schmelzpunkt 56,5° darstellen. Aus dem Filtrat wurde nach dem Einengen eine dunkelbraune, etwas schmierige, doch filtrierbare Substanz gewonnen, die nach dem Trocknen spröde hornartige Beschaffenheit annahm. Mehrmals aus Alkohol umkrystallisiert, zeigte sie den für Sphingosinsulfat sprechenden, etwas unscharfen Schmelzpunkt von 239—242°. Sehr leicht und schön ließ sich mit Phenylhydrazin das Galaktosazon darstellen; sein Schmelzpunkt lag bei 199,5°.

Auch in der Siedealkoholfraktion entstand auf Zusatz von Quecksilberchloridlösung ein wolkiger Niederschlag. Nach der Abscheidung des Quecksilbers waren jedoch die nun gewinnbaren, trockenen Substanzmengen so gering, daß eine analytische Aufarbeitung unterblieb. In den Extrakten von Normalmilz wurden durch Sublimatlösung ebenfalls beträchtliche Niederschläge hervorgerufen, die jedoch nicht das gequollene, gelatinöse Aussehen jener von Gaucher-Milz hatten, sondern sich mehr als dunkle, kompakte Massen absetzten. Nach Entfernung des Quecksilbers waren erst nach nahezu völligem Eindampfen der alkoholischen Lösung Spuren eines Rückstandes zu finden.

Nennenswerte Cerebrosidmengen sind somit in gesunder Milz nicht nachweisbar. Desto eindrucksvoller dürfte die beträchtliche Speicherung in der untersuchten kranken Milz sein, welche die schon frühzeitig gestellte klinische Diagnose als Typus *Gaucher* der Splenomegalie aufs beste bestätigt.

Literaturverzeichnis.

[1] Z. physik. Chem. **140**, 305 (1924) — Biochem. Z. **145**, 398 (1924). — [2] Gesamtes Schrifttum Klin. Wschr. **1931** II, 1606. — [3] Virchows Arch. **271**, 145 (1929). — [4] Virchows Arch. **274**, 294 (1929).

München, Lindwurmstr. 4.

(Aus dem Kindersanatorium und Erziehungsheim Zell-Ebenhausen.
Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. *E. Benjamin.*)

Das seelisch-abnorme Kind im Lichte der Psychologie primitiver Völker.

Von
Heinz Waller,
cand. med.

(*Eingegangen am 23. Februar 1933.*)

Die Versuche, dem Wesen der Neurose näherzukommen, haben zu dem Ergebnis geführt, daß vielen ihrer Manifestationen vorgebildete psychische Mechanismen zugrunde liegen. Insbesondere hat *Kraepelin*[1] darauf hingewiesen und die Bedeutung der umschriebenen seelischen Entwicklungsstörung für das Verständnis psychopathischer Persönlichkeiten hervorgehoben. In den letzten Jahren wurde von *Storch*[2] das einschlägige Material zusammengestellt und gezeigt, daß der Entwicklungsgedanke wesentlich zur Klärung psychischer Krankheitsbilder beitragen kann.

Die sog. Regression ist weiterhin bekanntlich einer der Grundpfeiler des psychoanalytischen Lehrgebäudes. „Jeder Kranke" — so schreibt *Freud*[3] — „hat sich in seinen Symptomen und durch die Folgerungen aus ihnen in eine gewisse Periode seiner Vergangenheit zurückversetzt und sogar eine sehr frühe Phase dazu erwählt". Alte Arbeitsweisen des psychischen Apparates werden wieder belebt, etwa so, wie sie in der ersten Kindheit, vielleicht auch in prähistorischen Zeiten, funktionierten. Durch sie werden längst versunkene Verhaltungsweisen, Denkformen, Phantasien und Einstellungen[4] wieder aktiv.

Jung[5] gab diesen Gedankengängen eine neue Form, indem er die Gesamtheit der archaischen Bilder in das „kollektive Unbewußte" verlegte. Das „kollektive Unbewußte" ist „das Erbe aller Zeitalter ...

[1] *Kraepelin,* Psychiatrie **1915.**

[2] *Storch,* Der Entwicklungsgedanke in der Psychopathologie. Erg. inn. Med. **26** (1924).

[3] *Freud,* Vorlesungen zur Einführung in die Psychoanalyse.

[4] *Nunberg,* Allgemeine Neurosenlehre. Bern-Berlin 1932.

[5] *C. G. Jung,* Die Psychologie der unbewußten Prozesse. Zürich 1917. — Seelenprobleme der Gegenwart. Zürich 1932.

jener allen Menschen gleiche Rest uralten Menschentums und zehntausendjähriger Vergangenheit"[1]. Erweist sich der Libido ein Hindernis als unüberwindlich, so führt sie unter Einbuße ihrer schöpferischen Kraft auf frühere Stufen der Menschheitsentwicklung zurück. Es kommt zur Regression.

Auch die Entwicklungspsychologie[2] weist auf zahlreiche Parallelen zwischen dem psychischen Werden des einzelnen Individuums und dem der gesamten Menschheit hin. Die seelische Struktur des erwachsenen Kulturmenschen ist durch mehrere, genetisch übereinander gelagerte Schichten gekennzeichnet; er denkt und handelt nicht immer in derselben hohen Bewußtseinslage. In der normalen Entwicklung des Kindes deuten zahlreiche Verhaltungsweisen auf eine Verwandtschaft mit dem primitiven Seelenleben hin. Man ist berechtigt, von „genetischen Parallelen" (*W. Stern*) zu sprechen.

Auffallenderweise ist der Gedanke der Regression für das Verständnis der kindlichen Neurose bisher nur von *Benjamin*[3] nutzbar gemacht worden. Nach seiner Meinung ist die Entwicklungsstörung ihr regelmäßiges Attribut, und die nervösen Symptome beruhen durchweg auf primitiven Mechanismen.

Im folgenden werden wir zu zeigen haben, daß die Psychologie der Naturvölker uns viele Eigenarten des abnormen Kindes verständlich macht.

I. Der „Ich-Hof" und die Lehre vom „Zubehör". Die primitive Persönlichkeit ist unscharf gegen die Außenwelt abgegrenzt. Kleider, Waffen, Abdrücke von Körperteilen, Exkrete, Speisen usw. gehören ebenso wesentlich zu ihrem „Ich" wie die lebenswichtigen Organe. Daher spricht man von einem „Ich-Hof" oder, mit *Levy-Bruhl*[4, 5] von dem „Zubehör" der Persönlichkeit. Durch Einwirkung auf das „Zubehör", das ja ein integrierender Teil des Individuums ist, wird auch eine Einwirkung auf die Person selbst möglich. So kann z. B. durch einen Schuß in die Fußspuren des entfliehenden Gegners dieser selbst getroffen und unschädlich gemacht werden. Der primitive Mensch kann sich auch durch sein „Zubehör" vertreten lassen und dieses etwa in einem Baum verstecken, um seine eigene Person damit in Sicherheit zu bringen.

---

[1] *Corrie*, C. G. Jungs Psychologie im Abriß. Zürich 1929.

[2] *Werner*, Einführung in die Entwicklungspsychologie. Leipzig 1926.

[3] *Benjamin*, Grundlagen und Entwicklungsgeschichte der kindlichen Neurose. Leipzig 1930. — Aus dem Gebiet der Psychopathologie des Kinderarztes. Jkurse ärztl. Fortbildg **1931**.

[4] *Levy-Bruhl*, Die Seele der Primitiven. Wien 1930.

[5] Wenn ich mich im Folgenden auf *Levy-Bruhl* stütze, so nur auf seine psychologische Zuständigkeit als Analysator primitiver Denk- und Lebenshaltung. Die Vernachlässigung der politiko-juristischen Institutionen primitiver Völker bei ihm (vgl. *René König*, Soziologus, 2. Heft, Juni 1932, S. 212–213) ist für diese Arbeit ohne Belang.

Offenbar liegen manchen kindlichen Verhaltungsweisen ähnliche Vorstellungen zugrunde. Wenn ein Kind sich nur von seiner Mutter, aber von niemandem sonst, auf den Topf setzen lassen will, so liegt darin ein Ausdruck kindlicher Anerkennung für die Mutter; ihr wird damit eine Art Geschenk dargebracht. Stuhl und Urin sind ja nach primitiver Auffassung ein „Zubehör" der Persönlichkeit.

Der Struwelpeter läßt sich niemals die Haare oder die Nägel schneiden, und wie er, so machen es zahlreiche neurotische Kinder.

Von vielen Kindern wird die Kleidung als integrierender Bestandteil ihrer Person betrachtet. Daher sträuben sie sich gegen das neue schöne Sonntagsgewand und trennen sich höchst ungern von ihrem „Zubehör", dem Alltagsanzug.

Schließlich eröffnet die Lehre vom „Ich-Hof" auch ein Verständnis für Kinder, die von ihrem Spielzeug oder einem anderen Besitz nie etwas hergeben wollen.

II. Phantasie und Wirklichkeit. Für den primitiven Menschen ist alles wirklich, was seinem Vorstellungsablauf und seinen Gedanken entspricht[1]. Innere Vorstellungen und äußere Wahrnehmungen sind unscharf voneinander geschieden. Vorgänge, die sich in seiner Seele abspielen, verlegt er als Wirklichkeit in die Außenwelt. Auch in frühen Stadien der kindlichen Entwicklung ist eine bewußte Trennung von subjektivem und objektivem Erleben nicht vorhanden. Dauert aber diese „Abdichtung gegen Erfahrungstatsachen"[2] an, so kann sie sich in Form von List, Hinterhältigkeit, Lüge, bemerkbar machen. Es sei z. B. an die Pseudologia phantastica erinnert. Das Kind fragt dann, wie der Primitive, nicht danach, wie die Dinge in Wirklichkeit sind, es sieht sie vielmehr so an, wie sie, ungeachtet der sachlichen Realität, dargestellt werden.

III. Die Ambivalenz. Ebenso wie Vorstellungsinhalte und Wahrnehmungen unscharf getrennt sind, gehen auch die Gefühle des Primitiven unklar ineinander über[3]. Außer ihrer Undifferenziertheit sind sie durch eine eigentümliche Doppeleinstellung dem Objekt gegenüber gekennzeichnet. So schlägt ein einziges Wort wie „Tabu" einen einheitlichen Gefühlsakkord an, der sich bei uns in die getrennten Einzeltöne des Erhabenen, Ehrwürdigen, Reinen und andererseits des Verabscheuten, Niedrigen, Gefährlichen aufgespalten hat.

Diese „Ambivalenz" und Komplexheit der Gefühle ist für das abnorme Kind sehr bezeichnend. In der Liebe zu Vater und Mutter schwingt bisweilen Feindschaft mit. Auch das Verhältnis der Geschwister

[1] *Thurnwald*, Die Psychologie des primitiven Menschen. Handbuch der vergl. Psych. **1**, Abt. 2.

[2] *Levy-Bruhl*, Die geistige Welt der Primitiven. München 1927.

[3] *Werner*, l. c.

zueinander wird nicht selten durch diese zwiespältige Haß-Liebe bestimmt. Die Lust am eigenen Schmerz und am Schmerz eines Mitmenschen oder eines Tieres ist in diesem Zusammenhang beachtenswert.

IV. Die Angst. Das abnorme Kind zeigt sehr häufig, ja fast regelmäßig, eine erhöhte Angstbereitschaft[1]. Seine Angst ist nicht — wie im Leben des Erwachsenen — „frei flottierend", sondern oft vergegenständlicht, und zwar meist an ein sehr harmloses Objekt gebunden. In dieser Angstbereitschaft und ihren Äußerungsformen ist eine Rückschlagserscheinung zu erblicken. Auch der primitive Mensch ist in weit höherem Grade als der Mensch zivilisierter Entwicklungsstufen ein Opfer seiner Angst, und auch er projiziert sie, wie alle anderen Gefühle, nach außen. Seine Welt ist voller Dämonen, die in Bäumen, Tieren, Wind und Wasser hausen. Nachts geht er nur mit Widerwillen und mit Fackelbeleuchtung in einen Wald[2]. Man erinnert sich dabei an die Angst vor der Dunkelheit, die ja für das nervöse Kind sehr bezeichnend ist.

V. Die Pedanterie. Um von der Angst nicht überwältigt zu werden, besteht für den Primitiven die Notwendigkeit, sich zu sichern. Eine große Zahl fester Ge- und Verbote gewähren Ruhe und Gleichmaß. Die Einhaltung mannigfacher Tabus gibt ihm die Gewißheit, daß in Staat und Familie die ererbte Ordnung erhalten bleibt. Sein Leben ist durch eine Fülle von Riten geregelt[3]. Ihre Übertretung kann — vielleicht als Folge von Autosuggestion — sogar zu Tode führen. Ihre Beachtung schützt vor der Willkürmacht unberechenbarer dämonischer Mächte. Hierauf beruht seine Neuerungsfeindschaft (Misonéisme).

Auch das neurotische Kind schützt sich durch „Riten", d. h. durch seine Pedanterie. Beim An- und Ausziehen darf die gewohnte, allein „richtige" Ordnung nicht durchbrochen werden. Auf dem Schulwege dürfen die Pflastersteine nur in ganz bestimmter Weise betreten werden, und in der Schulmappe müssen Hefte und Bücher stets in der gleichen Reihenfolge liegen. Ein Verstoß hiergegen könnte ein Unglück heraufbeschwören. Die beim Kinde seltene Zwangsneurose beruht auf ähnlichen Zusammenhängen.

Es wird berichtet, daß sich die Angehörigen der Naturvölker unter ihren Stammesgenossen und in dem Land ihrer Sippe vor keiner Gefahr fürchten, daß sie aber in fremder Umgebung scheu und mutlos werden[4]. Wer denkt da nicht an das neurotische Kind: Es spielt in der Familie den starken Mann, aber in fremder Umgebung verliert es den Mut und wird schüchtern.

---

[1] *Benjamin* u. *Hinst*, Über die Angst im Kindesalter. Kinderärztl. Praxis; im Erscheinen.

[2] Vgl. *Wickes*, Analyse der Kindesseele. S. 212. Stuttgart 1931.

[3] *Werner*, l. c.; *Thurnwald*, l. c.

[4] *Levy-Bruhl*, Das Denken der Naturvölker. — Die geistige Welt der Primitiven.

VI. Die Motorik. Beim Primitiven sind Redewendungen wie „vor Schreck auf den Rücken fallen", oder „vor Staunen den Mund aufreißen" keine bildlichen Ausdrucksformen, als die sie sich im heutigen Sprachgebrauch noch erhalten haben, sondern lebendige Wirklichkeit. „Wie kleine Kinder . . . werfen sich die Wedda aus Zorn auf den Boden und strampeln mit den Beinen"[1]; oder: „wenn irgendeine Nachricht sie (die Loangoleute) überrascht, gibt es kein Halten mehr, sie gleichen einem aufgestörten Ameisenhaufen . . . Ärger und Schreck wirken im wörtlichen Sinne lähmend"[2]. Die Affekte setzen sich also unmittelbar in motorische Äußerungen um, wie das z. B. auch beim Trotzzustand des fehlerzogenen und neurotischen Kindes der Fall ist.

Zahlreiche Krankheitsbilder beruhen auf dieser primitiven, reflexartigen Zusammengehörigkeit von Reiz und Reaktion, auf dieser Einheit des Sensomotorischen. Der hysterische Anfall ist mit dem Bewegungssturm des Infusors und die gehäufte Absence mit dem Todstellreflex niederer Tiere verglichen worden[3], aber auch bei allen anderen Symptomen des nervösen Kindes ist die primitive Zusammengehörigkeit von Affekt und motorischer Entladung ausschlaggebend.

In der Jactatio capitis nocturna und den Stereotypien drückt sich die Lust am Rhythmus aus, die zum tiefsten seelischen Bestand des primitiven Menschen gehört. Es ist bezeichnend, daß auch imbezille Kinder eine besondere Freude am Rhythmus zu haben pflegen.

VII. Die Gebärde und Sprache. Es gibt primitive Stämme, die sich noch weitgehend mittels der Gebärdensprache verständigen. Je weiter man den Entwicklungsgang zurückverfolgt, um so wichtiger wird die Gebärdensprache[4]. Noch heute ist für den Primitiven „bei guten Erzählungen die szenische, gebärdensprachliche Wiedergabe bedeutungsvoller als das eigentlich mit dem Worte Ausgesprochene"[5]. Die Gebärde „gebiert" wirklich noch. Es ist wahrscheinlich, daß abnormen Kindern, die verspätet sprechen lernen (Hörstummheit), anderweitige Verständigungsmöglichkeiten zu Gebote stehen. Sie sind daher in der Lage, ohne Vermittlung der Sprache mit der Umwelt in Verbindung zu treten. Der Anreiz zum Sprechen ist bei ihnen damit herabgesetzt.

VIII. Das Denken. Vielleicht am eindrucksvollsten sind Beziehungen, die zwischen dem Denken des primitiven Menschen und dem Denken mancher abnormer Kinder bestehen. Die Grundlage des Denkens der

---

[1] *Thurnwald,* Die Psychologie des primitiven Menschen. Aus Handbuch der vergleichenden Psychologie **1**, Abt. II. Herausgegeben von Kafka.

[2] *Werner,* l. c. S. 57—58.

[3] *Benjamin* u. *Hinst,* Über multiple Absencen. Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. Wien 1932. — *Kretschmer,* Über Hysterie. Leipzig 1927. — *Westphal,* Zur Psychogenese und -therapie pyknoleptischer Anfälle. Z. Neur. **138**, H. 5 (1932).

[4] *Levy-Bruhl,* Das Denken der Naturvölker.

[5] *Danzel,* Kultur und Religion des primitiven Menschen. Stuttgart 1924.

Naturvölker ist mystisch-magisch; „Vorverbindungen“[1] in Form von mystischen Antworten erklären alle Ereignisse und setzen der Erfahrung feste Grenzen. Das Gesetz der Kausalität hat dagegen keine Gültigkeit[2]. Es gibt z. B. Stämme, die das Tageslicht nicht mit dem Sonnenschein in Verbindung bringen[3]. Die Tatsache, daß Menschen infolge hohen Alters sterben, ist für den Primitiven nicht vorhanden[4]. Es wird sogar behauptet, daß es Völker gibt, denen die Beziehungen zwischen Befruchtung und Geburt nicht klar geworden sind[5]. Der wirkliche Grund für alle solche Zusammenhänge ist den Naturvölkern die Magie. Auch sie denken logisch, aber ihrer Logik liegt ein anderes „Prinzip der Verknüpfung“[6] zugrunde. Die natürlichen Ursachen sind als „sekundäre Ursachen“[7] den primären mystischen gegenüber ohne Belang. Wenn ein Krokodil von 3 Frauen die eine angreift und verschlingt, so ist gewiß ein böser Zauberer daran schuld, denn Krokodile sind im allgemeinen recht harmlose Tiere, vor denen man sich nicht zu fürchten braucht, und die niemanden unaufgefordert fressen. Wir würden in solchem Falle wohl von einem Zufall reden[4].

In unserem wissenschaftlich-kausalen Denken besteht das Bestreben, den Zeitbegriff vor den Raumbegriff zu stellen[6]. Im Mythos aber bleibt „der Vorrang des räumlichen Anschauens vor dem zeitlichen durchaus gewahrt... Nicht mit der zeitlichen Kontinuität, sondern mit der räumlichen *Kontinuität* ist der mythische Begriff der Ursächlichkeit innerlich verwandt und verwachsen“[8]. So wird die Zahl „zwanzig“ durch das Wort „Mann“ ausgedrückt, denn dieser hat 20 Finger und Zehen[9]. Beim Zählen werden die Finger zu Hilfe genommen oder es werden Kerben in ein Stück Holz geschnitten. Gegen abstrakte Mengenbezeichnungen besteht beim Primitiven eine Abneigung. Sein Denken ist anschauliches Denken[10, 11].

Das Verharren beim anschaulichen Denken und die Unfähigkeit zu abstrakten, logischen Denkoperationen ist bei psychopathischen Kindern

---

[1] *Levy-Bruhl*, Die geistige Welt des Primitiven.
[2] *Levy-Bruhl*, Das Denken der Naturvölker.
[3] *Levy-Bruhl*, Das Denken der Naturvölker.
[4] *Jung*, Seelenprobleme der Gegenwart.
[5] *Sir Galahad*, Mütter und Amazonen. München 1932.
[6] *Ernst Cassirer*, Die Begriffsform im mythischen Denken. Leipzig 1922.
[7] *Levy-Bruhl*, Die geistige Welt der Primitiven.
[8] *Ernst Cassirer*, l. c. S. 42.
[9] *Danzel*, l. c.
[10] *Cassirer*, l. c. — *Thurnwald*, l. c.
[11] Die Ausführungen von *Poppelsreuter* (Psychokritische Pädagogik, München, 1933) gegen *Levy-Bruhl* richten sich nicht gegen die Unterschiede zwischen dem primitiven Denken und dem Denken der Kulturvölker, die anerkannt werden, sondern nur gegen die Behauptung, daß es sich um zwei grundsätzlich verschiedene Denkweisen handelt.

ein häufiges Vorkommnis; sie versagen in der Schule, obwohl ihr Intellekt oft recht gut entwickelt ist. Bezeichnenderweise tritt dies Versagen meist erst in höheren Klassen auf, wenn an Logik und wissenschaftlich-kausales Denken höhere Anforderungen gestellt werden. Solche Kinder haften an einem primitiven Denktypus. Sie sind daher nur zu fördern, wenn ihnen der Wissensstoff anschaulich vorgeführt wird. Zahlreiche moderne Unterrichtsmethoden, die der Anschauung einen besonderen Raum zuweisen, sind offenbar auf Kinder dieses Arbeitstyps zugeschnitten.

Eine ganze Reihe von Kindern eignen sich den Lehrstoff nicht verstandes-, sondern gedächtnismäßig, oder — wie wir tadelnd zu sagen pflegen — „rein mechanisch" an, ohne ihn zu verarbeiten. Auch der primitive Mensch zeichnet sich durch sein vortreffliches Gedächtnis aus[1]. Lange Gesänge, deren Sprache er gar nicht versteht, kann er sich nach Wort und Tonfall genau merken[2]. In den Missionsschulen machen die kleinen Eingeborenen daher zunächst gute Fortschritte, solange sie mit ihrem ausgezeichneten mechanischen Gedächtnis auskommen, sie versagen aber bei der einfachsten abstrakten Denktätigkeit[3]. Es ist bezeichnend, daß sie mit dem englichen Maßsystem rasch, mit dem metrischen dagegen nur sehr langsam umzugehen lernen.

Naturvölker können sich nur wenig oder gar nicht geistig konzentrieren. Wenn ein „Palaver" mit einem Forschungsreisenden länger als 2 Stunden dauert, erklären sie gewöhnlich nach Ablauf dieser Zeit, sie seien müde, auch wenn die Unterhaltung in den einfachsten Formen geführt wurde. Dieselben Menschen besitzen aber auf der Jagd und dem Marsch eine erstaunliche Konzentration und Ausdauer[4]. Bei dieser Schilderung denkt man an gewisse Kinder, die sich im Unterricht nicht konzentrieren können und schnell abfallen, die aber bei Sport und Spiel eine erstaunliche Ausdauer an den Tag legen.

IX. Die kind-elterlichen Beziehungen. Im Mittelpunkt mancher psychologischer Systeme steht die Bindung des Kindes an seine Eltern, insbesondere des Knaben an die Mutter. Der Oedipuskomplex ist Grundlage und Leitmotiv dieser Schulen. Nach *Freuds* Meinung ist er merkwürdigerweise beim Knaben häufiger als beim Mädchen.

Die vielumstrittene Bedeutung des Oedipuskomplexes kann — auch wenn man der Psychoanalyse fernsteht — nicht geleugnet werden, und nur die Häufigkeit der Erscheinung ist strittig. Ebenso scheint die Tatsache, daß der Komplex seltener bei Mädchen beobachtet wird, gesichert zu sein. Die Grundlagen des Phänomens beruhen aber zunächst

---

[1] Die hervorragenden Gedächtnisleistungen mancher Schwachsinnigen dürften ebenfalls auf einer Rückschlagserscheinung beruhen.

[2] *Levy-Bruhl,* Das Denken der Naturvölker.

[3] *Wickes* Analyse der Kinderseele l. c. S. 138.

[4] *Jung,* Seelenprobleme der Gegenwart l. c.

nicht auf sexuellen, sondern auf sozialen Strebungen. *Benjamin* hat die Ansicht vertreten, daß es in den Kreis der regressiven Erscheinungen gehört[1].

Die Psychologie der Naturvölker liefert Material dafür, daß die übertriebene Bindung des Knaben und des Mannes an die Mutter in der Geschichte der Menschheit ihr Vorbild hat.

Kinder sind den Naturvölkern als Verkörperung der Ahnen heilig und sie werden meist sehr milde behandelt. Die „Geburt" als Eigenwesen, d. h. der Übergang zu selbständigem Dasein[2], vollzieht sich langsam und spät. Oft bleibt die Bindung an die Mutter sogar das ganze Leben hindurch bestehen. „Wer in Melanesien . . . eine Schiffsbemannung auch nur für eine Woche mieten will, hört sehr oft grauhaarige Männer in den Vierzigern sagen, sie täten gerne mit, müßten aber erst die Mama um Erlaubnis fragen[3]". Hat sich jemand durch Kontrakt zu einer Reise verpflichtet, so traut er sich nicht mehr nach Hause. „Hätte ich die Mutter wieder gesehen, könnte ich nicht mehr fort", gesteht der Mann tränenden Auges[3]. Forschungsreisende berichten, daß sie von Eingeborenen auf ungeheuren Umwegen von tausenden Meilen zu ihrem Ziel geführt wurden, nur damit diese der Mutter einen Besuch abstatten können. Der höchste Schwur der Hereros lautet: „Bei den Tränen meiner Mutter"[3].

X. Das Matriarchat. Die Ausdrucksformen der Neurose des Knaben und des Mädchens sind wesentlich voneinander verschieden. Das gilt für Persönlichkeitsstruktur, Reaktionsform, Verlauf, Symptomatologie und schließlich für die Stellung des Kindes der Gemeinschaft und den Lebensaufgaben gegenüber[4]. Beim weiblichen Geschlecht ist im allgemeinen die größere Zielsicherheit, Energie, Leistungsfähigkeit und Spannkraft — kurz die größere Lebenstüchtigkeit — zu Hause, während beim männlichen Geschlecht Züge mädchenhafter Anschmiegsamkeit, Weichheit, Energie- und Ziellosigkeit überaus häufig zutage treten.

Bei dieser Sachlage ist es nicht ganz abwegig, wenn man im neurotischen Erscheinungskreis den Ehrentitel des „starken Geschlechts" den Mädchen zubilligt. Die Versuchung, mit diesem Prädikat die natürliche Rangordnung umzustoßen, liegt besonders dann nahe, wenn sich beim Knaben feminine Körperbauformen — wie auffallende Beckenbreite, Anomalien der Fettverteilung, Hypoplasien im Bereich des Genitalapparates — mit den genannten Charakterzügen verbinden.

Wir möchten die Hypothese aufstellen, daß sich in dieser Verwischung des Geschlechtscharakters eine Rückschlagserscheinung kundtut. *Bach-*

---

[1] *Benjamin*, Grundlagen und Entwicklungsgeschichte der kindl. Neurose.
[2] *Levy-Bruhl*, Seele der Primitiven.
[3] *Sir Galahad*, l. c. S. 66—67.
[4] *Benjamin*, Grundlagen und Entwicklungsgeschichte der kindlichen Neurose.

ofen[1, 2], den *Klages* „den vielleicht größten Erschließer eines urzeitlichen Bewußtseinszustandes" genannt hat, entdeckte vor etwa 70 Jahren hinter bis dahin unverstandenen Symbolen und Mythen zum ersten Male das Geheimnis jener alten Zeiten, die, aufbauend auf dem Prinzipat des gebärenden Muttertums, ganz unter den Erscheinungen des Naturlebens standen, von denen ihr äußeres und inneres Dasein bestimmt war. Dieses Zeitalter wendet „in allem den Gesetzen des physischen Seins gehorsam, den Blick vorzugsweise der Erde zu, es stellt die chthonischen Mächte über die des uranischen Lichtes"[3]. Aus dieser Seelenstimmung heraus erwuchs bei den verschiedensten Völkern und Rassen eine Vormachtstellung der Frau, die sich auf alle Gebiete des Lebens erstreckte.

Für 14 Länder und Stadtgemeinden: Lykien, Athen, Kreta, Lemnos, Ägypten, Tibet, Zentralasien, Indien, Orchomenos, Elis, Lokris, Mantinea, Lesbos und Kantabrien hat *Bachofen* selbst das Matriarchat nachgewiesen, für den größeren Teil der Erde diesen Nachweis vorausgesagt.

Einige Beispiele: „Die Lykier", so berichtet *Herodot*, benannten ihre Kinder nicht wie die Hellenen nach den Vätern, sondern ausschließlich nach den Müttern, hoben in allen genealogischen Angaben nur die mütterliche Ahnenreihe hervor und beurteilten den Stand der Kinder ausschließlich nach dem der Mutter. Nikolaos von Damaskus ergänzt diese Angabe durch die Hervorhebung der ausschließlichen Erbberechtigung der Töchter. . . Der ausschließlichen Erbberechtigung der Töchter nach lykischem Rechte entspricht die ebenso ausschließliche Alimentationspflicht der Töchter gegenüber bejahrten Eltern nach ägyptischem Gebrauch, wofür Diodor Zeugnis ablegt"[4].

Im alten Ägypten wurde vom Manne im Heiratskontrakt Gehorsam in der Ehe und Treue verlangt. Die Frau aber blieb von diesen Forderungen frei. Oft ist Putzsucht eine Eigenschaft des männlichen Geschlechts. So erzählt *Strabo*, daß die Männer in Lybien sich sorgfältig ondulieren, viel Goldschmuck tragen, sich eifrig die Zähne abreiben und die Nägel schneiden. Ihr Haarputz ist so künstlich, daß sie sich beim Spazierengehen vorsichtig bewegen müssen. Im Frauenstaat

[1] *Bachofen*, Mutterrecht und Urreligion. Ausw. herausgeg. von Marx. Verlag Kröner, Leipzig.

[2] Die von der historisch-ethnologischen Forschung gegen *Bachofens* mutterrechtliche Anschauungen erhobenen Einwände (vgl. *Koppers*, Anthropos XXII, 1927 S. 311 ff.) sind durch den Nachweis verschiedener Kultur- und Völkerkreise nicht gerechtfertigt, da dieser Nachweis gerade für prähistorische „aphroditische" Zeiten nicht sicher erbracht werden kann. Die *Vaerting*sche Pendeltheorie vom Wechsel der für spezifisch männlich oder weiblich gehaltenen Eigenarten mit dem Wechsel der Machtverhältnisse nimmt eine ursprüngliche Männerherrschaft an und erklärt diese Annahme mit der unbewiesenen Überzahl an Männern bei Primitiven.

[3] *Bachofen*, l. c. S. 117.

[4] *Bachofen*, l. c. S. 88—89.

wird der Jüngling meist von der viel älteren Frau geheiratet, der Junggeselle ist eine Spottfigur, wie im Männerstaat die alte Jungfer[1].

Bei den Naturvölkern steht die Frau freier, mächtiger, vor allem ökonomisch gesicherter da als in Europa. Man sieht den Mann oft herumlungern, während sie schwere Arbeit verrichtet. Anderswo überläßt man dem Vater die Wartung der Kinder, Frauen halten Hausarbeit für unter ihrer Würde. Bei den Hottentotten hat der Mann kein Wort zu sagen. Die Frau herrscht unumschränkt und despotisch. Bei manchen Indianerstämmen besitzt der Mann nicht die geringste Autorität, bei jedem Streit wird die Klanmutter angerufen, alle Rechtsprechung geht von der Frau aus. In Mexiko darf er nicht einmal ein Ei verkaufen, ohne vorher seine Frau oder wenigstens seine kleine Tochter um Erlaubnis gefragt zu haben. In Nicaragua muß er das Haus fegen; erregt er den Zorn seiner Frau, so wird er einfach vor die Tür gesetzt. Er wird wie ein Dienstbote behandelt. In Tibet wird der gesamte Handel vom Frauenrat geleitet. Auf der Insel Sacchalin hat der Mann die Stelle eines Sklaven und muß alle Arbeit tun[2].

Wenn bei den kindlichen Neurosen häufig — wie dargelegt wurde — eine Verwischung der Geschlechtscharaktere beobachtet wird, so legt diese Tatsache den Gedanken nahe, daß es sich hierbei um eine Rückschlagserscheinung handelt. Die Überlegenheit des neurotischen Mädchens dem Knaben gegenüber erinnert an matriarchale Zustände, wie sie durch unsere Beispiele, die man beliebig vermehren könnte, illustriert werden. In der Neurose ist aber nicht etwa das Urbild der Frau des Matriarchates zu neuem Dasein erwacht, jene kraftvolle Repräsentantin erdgebundenen Lebens voll Würde und Weihe, sondern ihr Zerrbild, dessen Würde zu Schauspielerei, dessen Weihe zu Scheinheiligkeit und dessen Macht zu versteckter oder auch offener Intriganz wurde.

XI. Die überindividuellen Verbindungen des Kindes mit der Gemeinschaft. Die Schule *Jungs*[3] geht von der Annahme aus, das Kind lebe anfangs in einem Zustande des Einsseins mit seiner Umgebung und mit der Psyche der Eltern. Daher fühlt es deren Konflikte und leidet darunter, gleich als ob sie seine eigenen wären. Auch wenn das Ich schon erwacht ist, bleibt das Unbewußte noch ganz dieser Einheit verhaftet.

Diese Lehre *Jungs* findet in Beobachtungen ihre Stütze, die vor allem von *Levy-Bruhl* bei den Naturvölkern gemacht wurden. In den primitiven Gesellschaften hängt das Einzelwesen nicht minder vollkommen von seiner Familiengruppe ab, als die Hand und der Fuß vom Körper, dessen Teile sie bilden. Die wirkliche Einheit ist nicht das

[1] *Sir Galahad*, l. c.
[2] *Sir Galahad*, l. c.
[3] *Wickes*, l. c.

Individuum, sondern die soziale Gruppe, die Familie, die Sippe. Das Einzelwesen stellt gleichzeitig die Gesamtheit dar und die Gesamtheit gleichzeitig das Einzelwesen. Was einem Mitglied der Gruppe widerfährt, das ist auch allen anderen widerfahren[1]. Diese Zusammengehörigkeit wird von *Levy-Bruhl* als „Participation mystique" bezeichnet und durch eine Fülle eindrucksvoller Beispiele belegt.

Vater und neugeborenes Kind sind so eng miteinander verbunden, als wären sie eine einzige Person. Das Kind „begleitet" den Vater überallhin, auch wenn es ruhig zu Hause in seiner Wiege liegt. Wenn z. B. der Mann einen Baum ersteigt, steckt er für sein kleines Kind aus Angst, daß es fallen könnte, kleine Stöckchen in die Baumrinde, die ihm wie Tritte helfen sollen. Wenn der Vater schwimmend oder furtend einen Wasserlauf überquert, so bereitet er für das Kind ein kleines Schiffchen. Mit einem Wort: der Vater benimmt sich in jedem Falle so, als hätte er das Neugeborene wirklich an seiner Seite[2].

Ist ein Mitglied der Gruppe krank, so schreibt der Medizinmann oft nicht nur dem Kranken, sondern allen Verwandten die gleiche Behandlung vor. Der Indianer nimmt die Medizin ein, die ihm für sein Kind gegeben wurde; er muß sich während der Schwangerschaft der Frau vorsichtig bewegen, eine strenge Diät einhalten und er legt sich während des Wochenbettes neben sie in die Hängematte[3]. Diese und andere sonderbare Gebräuche deuten auf eine seelische Verbundenheit der Einzelwesen untereinander hin, die von einer klaren Scheidung des „Ich" vom „Du" nichts weiß, und es fragt sich nun, ob etwa auch beim Kinde unserer Tage die mystischen Partizipationen noch eine Rolle spielen.

Nach den Ansichten der Psychologen scheint dem tatsächlich so zu sein. So schreibt *W. Stern*[4], daß vom ersten Tage an das Eingebettetsein in eine Gemeinschaft eine fundamentale Tatsache bedeutet, daß der „andere" zum Dasein des Kindes nicht minder wesentlich gehört als das eigene Selbst und daß die Regungen und Begehrungen, welche diese anderen zum Zielpunkt haben, vielleicht an Intensität und Umfang, aber nicht an Ursprünglichkeit und Unmittelbarkeit den selbstischen Strebungen nachstehen. *Werner*[4] meint, daß beim Kinde die Welt weniger sachlich vom Ich getrennt ist, daß sie vielmehr durch das Ich, seine Affekte und Strebungen gestaltet wird, ebenso wie umgekehrt das Ich im höchsten Maße durch die Umwelt gestaltbar und beeinflußbar ist. Andere psychologische Autoren sprechen davon, daß der Mensch in der ersten Lebenszeit mehr in der Welt und in den anderen lebt als in sich selbst und daß er in eine primitive Gemeinschaft mit seiner Umgebung ein-

[1] *Levy-Bruhl:* Die Seele der Primitiven. — Die geistige Welt der Primitiven.
[2] *Levy-Bruhl,* Die Seele der Primitiven. — Die geistige Welt der Primitiven.
[3] *Levy-Bruhl,* Das Denken der Naturvölker.
[4] *W. Stern,* Psychologie der frühen Kindheit. Quelle & Meyer 1928.

bezogen ist. Die Ganzheit der Gesellschaft sei das Primäre, in dem das eigene Ich völlig untertaucht[1].

Jung[2] weist ferner auf die Tatsache hin, daß Kinder zunächst in der dritten Person von sich sprechen und sieht hierin einen Beweis dafür, daß sie zwischen sich und der Umwelt noch nicht zu unterscheiden vermögen.

Auch für den Kinderkliniker dürften Fälle von Partizipationen im Sinne *Jungs* und *Levy-Bruhls* eine Rolle spielen, aber es ist nicht ganz leicht, ausreichende Beweise hierfür zu erbringen. Schon vor vielen Jahren hat *v. Pfaundler*[3] darauf hingewiesen, daß eine gewaltsame Trennung von der Mutter, wie sie mit der Aufnahme in ein Spital verbunden ist, auf dem Wege über die Psyche des seines Schutzes und seiner ihm von der Natur vorgeschriebenen Umgebung beraubten Säuglings zu schweren körperlichen Störungen zu führen vermag.

Sorgfältige Beobachter des Säuglings stellen fest, daß die Unruhe der Mutter direkt auf das Kind übergehen kann[4]. Wird z. B. das schreiende Kind im Arm einer erregten und verängstigten Mutter herumgetragen, so darf man sicher sein, daß es nicht zu beruhigen ist. Erst wenn man das Kind einer dritten unbeteiligten Person auf den Arm legt, wird es still.

Daß die Disharmonie des Erziehers sich auch seinen Zöglingen mitteilt, ist sicher. Die Konflikte, unter denen er leidet, bringen bisweilen eine sonst gut disziplinierte Gesellschaft außer Rand und Band. Ebenso aber spiegelt sich die harmonische Art des Erwachsenen in dem Verhalten der ihm anvertrauten Kinder wieder.

Aus klinischen und psychologischen Beobachtungen scheint hervorzugehen, daß man in frühen Perioden der kindlichen Entwicklung mit Recht von einer psychischen Symbiose des Kindes mit seiner Umgebung, besonders der Mutter, reden kann. Der allbekannten extrauterinen Abhängigkeit auf körperlichem Gebiete träte damit die extrauterine Abhängigkeit auf seelischem Gebiete an die Seite.

Beim normalen Kinde findet diese urtümliche Verbundenheit im Laufe der Entwicklung ein allmähliches Ende, wenn die Unbewußtheit des Säuglingsdaseins verschwindet und wenn der Aufbau des „Ich" sich vollendet[5]. Es gibt aber vermutlich auch Kinder, die sich von der primitiven Gemeinschaftssituation früher Lebensperioden nicht zu lösen vermögen und deren Psyche auch in der späteren Kindheit nur als Adnex der elterlichen zu existieren scheint. Das übertriebene Haften

[1] *Durckheim*, zit. nach *D.* u. *R. Katz*, Gespräche mit Kindern. Berlin 1928.

[2] Auch *Levy-Bruhl*, Die Seele der Primitiven l. c.

[3] *v. Pfaundler*, Über natürliche und über rationelle Säuglingspflege. Südd tsch. Mh. **1909**.

[4] *v. Seht*, Zur Psychologie der jungen Mutter. Münch. med. Wschr. **1932**, 79. Jg., Nr 42.

[5] *Benjamin*, Milieu und Erziehung. Sachv.-Konf. dtsch. Vereinig. f. Säugl.- u. Kleinkinderschutz 1931.

an der Mutter ist hierfür symbolisch. Für solche Kinder wird es schwer, ja unmöglich, sich der Realität anzupassen, denn sie sind genötigt, in einer kulturellen Gemeinschaft zu leben, die sich auf völlig anderen Voraussetzungen aufbaut. Vielleicht entspringt jene Tendenz, die wir Geltungsstreben nennen, dem Drang solcher Kinder, sich gewaltsam, aber mit untauglichen Mitteln, den Zugang zu einem verlorenen Paradies zu erzwingen.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Lehre von den mystischen Partizipationen und den überindividuellen Verbindungen mit der Gemeinschaft auch für das Problem der kindlichen Neurose von Bedeutung ist. Unzweideutige klinische Beweise lassen sich freilich vorläufig hierfür nicht erbringen. Vor allem sollte man sich aber davor hüten, solche Beziehungen dort anzunehmen, wo handgreifliche Erziehungsfehler eine ganz und gar unmystische Rolle spielen.

Durch unsere Untersuchungen ist die Lehre von der „umschriebenen seelischen Entwicklungsstörung" bei den Neurosen des Kindesalters fester begründet worden. Aus früheren Veröffentlichungen *Benjamins*[1] ergab sich, daß sämtliche neurotischen Symptome (Appetitlosigkeit, Erbrechen, Tics, Stereotypien, motorische Unruhe, Konzentrationsschwäche, Enuresis, Sprachentwicklungs- und Schlafstörungen, Salivation, Linkshändigkeit, motorische Rückständigkeiten, epileptiforme Krampfzustände sowie die übrigen psychogenen Reaktionen) auf regressiven Strömungen beruhen. Der gleiche Autor wies darauf hin, daß auch für die Gesamtpersönlichkeit des abnormen Kindes das Haften an einer frühen Entwicklungsperiode oder das Zurückweichen in eine solche von ausschlaggebender Bedeutung ist. Nunmehr wurde ein neuer, bisher von der Kinderheilkunde nicht beachteter Komplex von Erscheinungen dem Bilde der Regression hinzugefügt. Die Parallelen zwischen dem Seelenleben der Naturvölker und dem Verhalten des neurotischen Kindes sind zum größten Teil so überzeugend, daß es schwer verständlich ist, wenn sie bisher keine Beachtung gefunden haben. Nur bei den Abschnitten VII, X und XI (Gebärde und Sprache, Matriarchat, überindividuelle Verbindungen des Kindes mit der Gemeinschaft) sind Lücken in der Beweisführung vorhanden, die später ausgefüllt werden müssen. Daß unsere Darlegungen zum Teil hypothetischen Charakter tragen, ist uns freilich bewußt.

Es ist anzunehmen, daß im seelischen Geschehen des abnormen Kindes die Regression eine besonders wichtige Rolle spielt. Zukünftige Untersuchungen werden die Frage zu entscheiden haben, ob in diesem psychischen Mechanismus nicht überhaupt die ursprüngliche und charakteristische Reaktionsform zu erblicken ist.

---

[1] *Benjamin*, Grundlagen und Entwicklungsgeschichte der kindlichen Neurose. Zell-Ebenhausen, Kindersanatorium und Erziehungsheim.

(Aus der Landeskinderheilstätte Mammolshöhe bei Cronberg i. T.
Chefarzt: Dr. *W. Göbel.*)

Eine Schulendemie von Erythema nodosum[1].

Von
Dr. W. Göbel.

(*Eingegangen am 1. März 1933.*)

Die Tatsachen, welche dieser Arbeit zugrunde liegen, sind teils an sich, teils in ihrer Verknüpfung so interessant, ja in mancher Beziehung einzigartig, daß es sich nicht umgehen läßt, eine eingehende Schilderung der Ereignisse, die sich öfter zu dramatischer Höhe erheben, voranzuschicken.

Der von der Endemie betroffene Ort hat etwa 1100 Einwohner, liegt in einem tief eingeschnittenen Flußtal, zum größten Teil an einem nach Norden steil abfallenden Hang. Die Häuser sind sehr alt, sehr eng gebaut und enthalten vielfach recht ungesunde Wohnungen. Die Bevölkerung, welche rassenmäßig dem rheinfränkischen Kreis zuzurechnen ist, aber die für Westdeutschland charakteristischen Mischtypen in reichem Maße zeigt, setzt sich aus Kleinbauern, Handwerkern und Industriearbeitern zusammen. Der Verkehr mit den Nachbarorten, besonders mit einer benachbarten Mittelstadt, ist lebhaft. Die Volksschule umfaßt 119 Kinder der Jahrgänge 1918—1926 und ist in eine Unterklasse, eine Mittelklasse und eine Oberklasse eingeteilt, die von je einem der 3 Lehrer versorgt werden. Der Lehrer der Mittelklasse hatte im April 1932 auch der Unterklasse aushilfsweise Unterricht zu erteilen. Dieser Lehrer erkrankte 1928 an Lungentuberkulose, machte damals eine Kur durch und übte nach völliger Wiederherstellung wieder sein Amt aus. 1931 erkrankte sein eigenes Kind an offener Lungentuberkulose. Er selbst bot keinerlei für den Laien erkennbare Krankheitszeichen und befand sich auch nicht in ärztlicher Behandlung.

[1] Den Ärzten des Ortes, der Gemeindeschwester, der zuständigen Kreisfürsorgerin und der zuständigen Schulbehörde habe ich für die überaus wertvolle Unterstützung meiner Arbeit zu danken. Herrn Prof. *v. Mettenheim*, Direktor der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt, möchte ich auch an dieser Stelle für die große Liebenswürdigkeit, mit der er meine Literaturstudien unterstützte, verbindlichen Dank sagen.

In dem Ort traten seit Frühjahr 1930 vereinzelt, im Frühjahr 1932 gehäuft, eigenartige Erkrankungen auf, welche fast nur die Schulkinder betrafen. In den meisten Fällen erkrankten die Kinder an Angina mit einem eigenartigen schmierigen Belag. Das Fieber stieg rasch hoch an, das Allgemeinbefinden war stark beeinträchtigt. Die meisten Kinder hatten am ersten Krankheitsstag unter Erbrechen und Durchfall zu leiden. Sehr oft kam es am 2. und 3. Tag zu starker Schwellung der Halsdrüsen. In jedem Fall bestand eine ausgesprochene Bronchitis. Bei 4 Kindern trat keine eigentliche Erkrankung der Tonsillen auf, sondern nur eine Rötung und Schwellung der Lymphfollikel des Pharynx. Am 7. bis 10. Krankheitstag kam es bei den Kindern bei gleichzeitigen ziehenden Schmerzen in den Beinen zur Ausbildung von bis talergroßen, bläulichroten, erhabenen, druckempfindlichen Efflorescenzen in symmetrischer Anordnung an beiden Unterschenkeln, besonders im Bereich der Tibiakante, eines typischen Erythema nodosum. Die Temperatur war vielfach bis zum Ausbruch des Exanthems hoch geblieben oder stieg gleichzeitig mit dem Auftreten des Exanthems wieder an. Nach 8 Tagen bis 3 Wochen klangen die Hauterscheinungen unter lytischem Abfall des Fiebers wieder ab, die Allgemeinerscheinungen gingen zurück. Die Patienten blieben aber zum großen Teil noch kränklich und erholten sich nur langsam wieder. 11 Kinder erkrankten in der gleichen Zeit und unter denselben Symptomen, jedoch ohne Erythema nodosum. Mit Erythema nodosum verliefen 16 Fälle, davon betrafen 2 Fälle Erwachsene.

Wegen des gehäuften Auftretens von Erythema nodosum unter den Schulkindern wurde Ende September 1932 von der zuständigen Tuberkulosefürsorge eine Tuberkulinsalbeneinreibung mit dem Tuberkulin von Hamburger-Widowitz bei sämtlichen Schulkindern durch den Schularzt veranlaßt. Von insgesamt 117 Kindern reagierten 73 = 62,4% positiv, von 53 Knaben 28 = 52,8%, von 64 Mädchen 45 = 70,3%. Noch etwas auffallender wird die Häufung der positiven Reaktionen, wenn man diejenigen Jahrgänge gesondert betrachtet, welche im Laufe der letzten 2 Jahre, wenn auch nur vorübergehend, von dem Lehrer der Mittelklasse unterrichtet wurden. Von den 94 Kindern der Jahrgänge 1921—1926 reagierten insgesamt 60 = 63,8% positiv, von 44 Knaben 23 = 52,3%, von 50 Mädchen 37 = 74,0%. Von den 13 Kindern, welche damals bereits Erythema nodosum gehabt hatten (1 Fall trat erst im November 1932 auf), konnten 2 nicht untersucht werden, weil sie schon aus der Schule entlassen waren. Die übrigen 11 Kinder reagierten ausnahmslos positiv.

Am 20. X. 32 nahmen wir auf Veranlassung des zuständigen Landrats mit unserm transportablen Röntgenapparat eine Reihendurchleuchtung der gesamten Schulkinder an Ort und Stelle vor. Diese Reihendurch-

leuchtung hatte einen ersten Erfolg insofern, als der Lehrer der Mittelklasse, welcher höchstwahrscheinlich die Quelle der gehäuften Tuberkuloseansteckungen war, sich auf die bloße Ankündigung der Durchleuchtung hin in ärztliche Behandlung begab. Es wurde bei ihm eine offene Lungentuberkulose festgestellt, die sofortige Beurlaubung und die Einleitung geeigneter Behandlung veranlaßt. Da diese mutmaßliche Infektionsquelle bis 3 Tage vor unserer Reihendurchleuchtung geflossen war, mußte von vornherein damit gerechnet werden, daß einzelne Fälle, die sich zur Zeit unserer Durchleuchtung noch in der Inkubation befanden, später erst manifest werden würden. Wir haben deshalb sofort eine zweite Reihenröntgendurchleuchtung 2—3 Monate später angesetzt und am 20. I. 33 durchgeführt. In der Zwischenzeit erkrankte noch ein Mädchen, welches bei der ersten Reihendurchleuchtung frei von Veränderungen befunden worden war, an Erythema nodosum und Lungentuberkulose (s. Fall 16 der folgenden Zusammenstellung!). Die Reihendurchleuchtungen ergaben folgendes Bild: Von insgesamt 116 Schulkindern, welche durchleuchtet werden konnten, waren 21 ohne krankhafte Veränderungen der Lungen, 87 zeigten deutliche Veränderungen geringeren Grades (davon 19 wahrscheinlich noch nicht ganz abgelaufen) und 8 ausgesprochene recht schwere Erkrankungen, davon 2 offene Lungentuberkulosen. Von den etwa 60 Kleinkindern, welche wir durchleuchteten, hatten nur 2 geringe Veränderungen der Lungen. Von den 12 Kindern, die Erythema nodosum gehabt hatten, zeigten 6 deutliche Veränderungen geringeren Grades, meist im Hilusgebiet, 6 ausgesprochene Erkrankungen der Lungen, darunter eine offene Lungentuberkulose. In der Reihenfolge der Erkrankung geordnet, stellten sich nun die Erythema nodosum-Fälle folgendermaßen dar.

1. (H. E.) Erwachsene Frau in einem Nachbarort. Erkrankte Frühjahr 1930. Erholte sich nicht wieder. Addisonsche Krankheit. Deshalb invalidisiert. — 2. (F. B.) Erwachsene Frau im Ort der Schulendemie. Erkrankte Frühjahr 1930. Hatte angeblich 10 Jahre vorher schon einmal Erythema nodosum gehabt. Rasche Erholung. Anscheinend gesund. — 3. (L. Sch.) Damals 11jähriges Mädchen, Schülerin der Mittelklasse. Erkrankte Frühjahr 1930. Rasch erholt. Anscheinend gesund. — 4. (M. K.) Damals 11jähriges Mädchen, Schülerin der Mittelklasse. Erkrankte Frühjahr 1930. Ist seitdem angeblich etwas kränklich. — 5. (E. Pf.) Damals 10jähriges Mädchen, Schülerin der Mittelklasse. Erkrankte Frühjahr 1930. Leidlich erholt, doch immer etwas anfällig. September 1932 Tuberkulinhautreaktion positiv. Durchleuchtung ergibt ausgedehnte Infiltrierung des linken Mittelfeldes. — 6. (E. F.) Damals 10jähriges Mädchen, Schülerin der Mittelklasse. Erkrankte Frühjahr 1930. Gut erholt. September 1932 Tuberkulinhautreaktion positiv. Durchleuchtung ergibt inaktive Bronchialdrüsentuberkulose. — 7. (J. W.) Damals 9jähriger Junge, Schüler der Mittelklasse. Erkrankte Frühjahr 1930. Gut erholt. September 1932 Tuberkulinhautreaktion positiv. Durchleuchtung ergibt große Verschattung des einen Oberfeldes und beiderseits in Gegend der Paratrachealdrüsen. — 8. (M. D.) Damals 10jähriges Mädchen, Schülerin der Mittelklasse. Erkrankte Januar 1931. Rasch erholt. Anscheinend

gesund. September 1932 Tuberkulinhautreaktion positiv. Durchleuchtung ergibt inaktive Bronchialdrüsentuberkulose. — 9. (E. R.) Damals 7jähriges Mädchen, Schülerin der Unterklasse. Erkrankte Juni 1932, etwa 7 Wochen nach der Einschulung. Rasch erholt. Anscheinend gesund. September 1932 Tuberkulinhautreaktion positiv. Durchleuchtung ergibt inaktive Bronchialdrüsentuberkulose. — 10. (L. W.) Damals 6jähriges Mädchen, Schülerin der Unterklasse. Erkrankte Juni 1932 unter ziemlich schweren Allgemeinerscheinungen und 3 Wochen später unter Erythema nodosum, etwa 10 Wochen nach der Einschulung. Nicht richtig erholt. Immer kränklich. September 1932 Tuberkulinhautreaktion positiv. Durchleuchtung ergibt ausgedehnte Primärinfiltrierung. — 11. (D. A.) Damals 6jähriges Mädchen, Schülerin der Unterklasse. Erkrankte Juni 1932, etwa 7 Wochen nach der Einschulung. Schwere Allgemeinerscheinungen. Erholt sich überhaupt nicht. Anderwärts untersucht. Positive Hautreaktion. Ausgedehnte Primärinfiltrierung. — 12. (I. St.) Damals 6jähriges Mädchen, Schülerin der Unterklasse. Erkrankte Juni 1932, etwa 7 Wochen nach der Einschulung. Sehr schwere Allgemeinerscheinungen. Den ganzen Sommer über krank. September 1932 Tuberkulinhautreaktion positiv. Durchleuchtung ergibt große Primärinfiltrierung. — 13. (R. St.) Damals 10jähriger Junge, Schüler der Mittelklasse. Erkrankte Juni 1932. Nicht recht erholt. Kränklich. September 1932 Tuberkulinhautreaktion positiv. Durchleuchtung ergibt inaktive Bronchialdrüsentuberkulose. — 14. (H. N.) Damals 6jährige Schülerin der Unterklasse. Erkrankte Juni 1932, etwa 8 Wochen nach der Einschulung. Gut erholt, anscheinend gesund. September 1932 Tuberkulinhautreaktion positiv. Durchleuchtung ergibt abklingende Primärinfiltrierung. — 15. (E. F.) Damals 10jähriges Mädchen, Schülerin der Mittelklasse. Erkrankte Juli 1932. Gut erholt, anscheinend gesund. September 1932 Tuberkulinhautreaktion positiv. Durchleuchtung ergibt tumorige Bronchialdrüsentuberkulose. — 16. (E. T.) Damals 13jähriges Mädchen, Schülerin der Oberklasse. Erkrankte November 1932, nach unserer ersten Reihendurchleuchtung. Tuberkulinhautreaktion im September 1932 negativ, im Dezember 1932 positiv. Frühinfiltrat in Einschmelzung.

Die Fälle 1 bis 4 konnten wir aus äußeren Gründen nicht untersuchen. Bei den folgenden Ausführungen legen wir deshalb von allen Erythema nodosum-Fällen nur die Zahl der von uns selbst untersuchten Fälle, einschließlich eines Falles, über den wir eindeutigen Bericht erhalten konnten, insgesamt 12 Fälle zugrunde.

Am auffallendsten ist die Tatsache, daß in 8 von diesen 12 Fällen der Erkrankung an Erythema nodosum eine Angina mit schmierigem Belag voranging. Dieses Verhalten deckt sich mit den in der Literatur niedergelegten Erfahrungen. Vorausgehende Infektionskrankheiten aller Art spielen eine sehr große Rolle. *Hegler* sah in 20% seiner Fälle eine Angina vorausgehen. Im Tonsillenabstrich wies er Staphylokokken oder Pneumokokken, seltener Streptokokken nach. *Arborelius* sah Erythema nodosum nach Angina, Masern, Keuchhusten, septischer Allgemeininfektion, Grippe, tuberkulöser Erstinfektion, infektiöser Bronchitis, Gonorrhöe, Lues, Ulcus molle und Lepra. *Mattison* beschreibt Erythema nodosum nach Angina, ebenso *Hildebrandt* und *Kren*, der Erythema nodosum aber auch nach den verschiedensten akuten und chronischen Infektionskrankheiten gesehen hat. *Johannsen* beschreibt

Erythema nodosum nach Pockenschutzimpfung, Varicellen, Angina und Influenza, *Perger* nach Scarlatina, *Prag* nach Angina, Masern, Keuchhusten, Otitis, Influenza, Cystitis und Vaccination. *Ernberg* sieht beim Kind nur selten Angina vorausgehen. Nach *L. Bernhard* und *S. Paraf* kann Erythema nodosum nach den verschiedensten Infektionskrankheiten auftreten. *Fornara* sieht häufig Anginen. *Wiborg* sah bei 26 Fällen von Erythema nodosum Gelenkrheumatismus vorhergehen. *J. O. Symes* hält vorangehende Tonsillen- und Pharynxerkrankungen für sehr häufig. *Samek* und *Fischer* beobachteten Erythema nodosum bei Ulcus vulvae acutum. Weiter wurde Erythema nodosum gesehen nach den verschiedensten Infektionskrankheiten von *Wallgren* (Angina, Keuchhusten, Masern, Influenza), *Lindberg* (Angina), *Koch* (Scarlatina, Masern), *Pollak* (Masern, Keuchhusten), *Beeg* (Keuchhusten), *Comby* (Angina, Enteritis, Bronchitis usw.). *Joynt* beobachtete bei 300 Masernfällen 9mal Erythema nodosum. Die weitaus große Mehrzahl der Autoren sah Erythema nodosum nach tuberkulösen Erstinfektionen, welche nicht so häufig exakt bewiesen, als mit großer Wahrscheinlichkeit nach der 3—10 Wochen vorausgegangenen Tuberkuloseexposition und der positiven Hautreaktion angenommen wurden oder von uns angenommen werden können. Ich möchte in diesem Zusammenhang nur die Arbeiten von *Wallgren* und *Ernberg* erwähnen. Für die kritische Betrachtung unserer Schulendemie ist die Tatsache wichtig, daß in der Zeit der Endemie 11 Kinder in unserm Ort an Angina, Fieber, Halsdrüsenschwellung, Nackensteifigkeit und Bronchitis erkrankten, aber ohne Erythema nodosum. Es wird von *Fornara*, *Tachau* und *Arborelius* darauf hingewiesen, daß es offenbar auch eine Angina ohne Exanthem gibt. 4 unserer Fälle verliefen ohne grobe Erkrankung der Rachenorgane. Nach 2—3 Tagen der Appetitlosigkeit, der Abgeschlagenheit und auch geringen Fiebers mit Schwellung der Halsdrüsen trat das Erythema nodosum auf. Wenn auch bedacht werden muß, daß möglicherweise die Rachenerkrankung sehr leicht und ohne schwere klinische Symptome verlaufen ist, so bleibt diese Tatsache doch von großer Bedeutung für die ätiologischen Betrachtungen, welche später folgen sollen. Das Intervall zwischen Angina und dem Ausbruch des Exanthems betrug in unsern Fällen 7—10 Tage. *Arborelius* sah das Erythema nodosum 6 Tage nach der Angina auftreten, *Hildebrandt* 12 Tage, *Perger* 18 Tage nach Scarlatina, *Joynt* 10—14 Tage nach Masern.

Über die klinischen Symptome von seiten der Haut besteht im ganzen Übereinstimmung unter allen Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben. Die Hauterscheinungen sind so charakteristisch, daß sie kaum verkannt werden können. Von *Garnier* und *Bordet* und von *Stein* wurde je 1 Fall von ulcerierendem Erythema nodosum beschrieben. Diese beiden Fälle fallen völlig aus der Reihe der übrigen Beobachtungen.

Wir möchten deshalb am ehesten annehmen, daß es sich hier nicht um das echte Erythema nodosum gehandelt hat.

Die Allgemeinerscheinungen sind recht wenig bestimmt umrissen. Fieber wird in den allermeisten Fällen angegeben. *Prag* z. B. sah in 92% seiner Fälle Fieber. *Carlborg* findet, die Stärke und die Dauer des Fiebers entspreche der Ausdehnung des Lungenbefundes. *J. O. Symes* sieht regelmäßig 14 Tage vor dem Ausbruch des Erythema nodosum Fieber. Durchfälle wurden von *Wallgren*, *Prag*, *Comby* und anderen Autoren beschrieben. Von größter Bedeutung scheinen uns die Halsdrüsenschwellungen zu sein. *Wallgren* und *Drösler* haben Halsdrüsenschwellung bei 2 bzw. 1 Fall von primärer Tuberkulose im Bereich der Rachen- bzw. Mundorgane gesehen, die offenbar als regionäre Drüsenschwellung zu deuten sind. Wichtig sind die Beobachtungen *Wallgrens* von Halsdrüsenschwellungen bei Erythema nodosum auch ohne Angina, mit Torticollis. Auch unsere 4 Kinder, bei denen das Erythema nodosum ohne eigentliche Angina verlief, hatten Halsdrüsenschwellung und Nackensteifigkeit. *Prag* und andere Autoren haben Halsdrüsenschwellung und auch Schwellungen anderer Drüsen gesehen. *Wallgren* betrachtet die Schwellungen der Halsdrüsen als Analogon zu den Hilusdrüsenschwellungen, welche später besprochen werden sollen.

Das Alter der Erkrankten entsprach bis auf die beiden Erwachsenenfälle streng dem Schulalter, wobei auf die 6jährigen, Neueingeschulten, besonders viele Fälle entfielen (5 Fälle!). Diese Altersverteilung entspricht am meisten der Häufigkeitskurve von *Landau*, der bei seinem sehr großen Material eine besonders starke Häufung der Erythema nodosum-Fälle um das 7. Lebensjahr feststellte, während *Prag* die meisten Fälle um das 4. Lebensjahr fand. *Wallgren* betont die Häufigkeit des Erythema nodosum im Kindesalter, ebenso *Levin*, *Koch* und *J. O. Symes*. *Bode*, *Stamm* u. a. beschreiben mehrere Kleinkinderfälle. Von den 172 Fällen *Combys* betrafen 5 Fälle Kinder unter 2 Jahren, 48 Fälle Kinder zwischen 2 und 5 Jahren, 75 Fälle Kinder zwischen 5 und 10 Jahren, 42 Fälle Kinder zwischen 10 und 15 Jahren, 2 Fälle solche über 15 Jahre. *Roberts* fand das 2. und 3. Dezennium bevorzugt.

Von unsern 12 Fällen betrafen 10 Mädchen und nur 2 Knaben. Das weibliche Geschlecht überwiegt in einem Maße, wie es bisher noch nicht beschrieben worden ist. *Wallgren* ist der Ansicht, daß bei Erwachsenen die Erkrankungen der Frauen überwiegen, während im Kindesalter die Geschlechtsverteilung gleichmäßig sei. Von den 86 Fällen *Ernbergs* entfielen 53 auf das weibliche Geschlecht. Von den 172 Fällen *Combys* entfielen 113 auf das weibliche und 59 auf das männliche Geschlecht. Von Erwachsenen erkranken nach *J. O. Symes* Frauen 3mal so oft als Männer. Er vergleicht das Erythema nodosum mit Chorea, die das männliche Geschlecht nach der Pubertät nicht befalle. Das auffallend

starke Befallensein des weiblichen Geschlechts bei unserer Endemie läßt sich natürlich zunächst als Fehler der kleinen Zahl erklären. Es bestehen jedoch schwerwiegende Gründe, nach andern Möglichkeiten der Erklärung zu suchen, auf die wir später zurückkommen werden.

Von unsern 12 Fällen fielen 1 ins erste Quartal, 9 ins zweite Quartal, 1 ins dritte Quartal und 1 ins vierte Quartal. Diese auffallende jahreszeitliche Verteilung entspricht den Beobachtungen der früheren Autoren. *Wallgren* sieht Erythema nodosum am häufigsten im Frühjahr. *J. O. Symes*, *Roberts*, *Landau*, *Levin*, *Koch*, *Prag* und *Comby* beobachteten die auffallende Bevorzugung des zweiten und vierten Quartals, während das dritte Quartal auffallend wenige Fälle aufzuweisen hat. *Prag* meint, die Gipfel um April/Mai und im November entsprächen, wenn man eine Inkubation von etwa 3 Monaten zugrunde lege, der vermehrten Exposition der Kinder gelegentlich der Winterfeiertage bzw. des Schulbeginns im August/September. Auch die Rekruten in Schweden erkranken auffallend häufig 3 Monate nach dem Einrücken an Erythema nodosum. Die Erklärung *Prags* ist schon deshalb nicht ganz stichhaltig, weil in andern Ländern mit anderer Regelung des Schulbeginns und geringerer Bedeutung der Winterfeiertage die jahreszeitliche Verteilung der Erythema nodosum-Fälle annähernd die gleiche ist wie in Schweden. Die Erklärungen, welche sich im Zusammenhang mit der ätiologischen Betrachtung geben lassen und auf die wir später zurückkommen werden, scheinen uns doch einleuchtender zu sein.

Irgendwelche Beziehungen zwischen sozialer Lage der Erkrankten und Häufigkeit oder Art der Erkrankung lassen sich nicht erkennen und sind auch bisher nicht beschrieben. Der Vollständigkeit halber erwähnen wir, daß von den 12 erkrankten Kindern 2 Familien des Mittelstandes angehören, während 10 aus dem kleinbürgerlichen Milieu, welches für den Ort charakteristisch ist, kommen. Aus eigentlichem Elendsproletariat stammt keines der Kinder.

Von unsern insgesamt 117 Schulkindern zeigten 73 = 62,4% eine positive Tuberkulinhautreaktion. Die jüngeren Jahrgänge, welche mit dem tuberkulosekranken Lehrer in den letzten 2 Jahren in Unterrichtskontakt waren, reagierten sogar zu 63,8% positiv, obwohl gerade die jüngeren Jahrgänge natürlicherweise weniger positive Reaktionen aufweisen sollten als die älteren, die nur mit 56,5% positiv reagierten. Diese Zahlen sind wesentlich höher, als normalerweise zu erwarten gewesen wäre. Nach dem Gesundheitsbericht des preußischen Volkswohlfahrtsministeriums betrug die Durchseuchungsziffer der preußischen Schulkinder im Jahre 1928 durchschnittlich 28,7%. Die von *Ustvedt* für Trondheim angegebene Zahl von 20% Positivreagierenden bei durchschnittlich 10jährigen Schulkindern ist wohl für unsere Verhältnisse nicht zu verwerten. Die in unserer Schule gefundenen hohen

Zahlen der Positivreagierenden sind mühelos aus dem engen Unterrichtskontakt mit der Tuberkuloseinfektionsquelle zu erklären. *Ickert* fand in Ostpreußen in Klassen, die Lehrerinfektionen nicht ausgesetzt waren, einmal 48,0%, einmal 24,2, 10,3, 30,2% und einmal 20,0% Positivreagierende. Bei geschlossentuberkulösem Lehrer stellte *Ickert* an 2 Orten 25,0% Positivreagierende fest. Bei offentuberkulösem Lehrer waren die Zahlen der Positivreagierenden 93,5, 47,2, 40,9, 70,5, 79,5 und 85,8%. Die Zahlen differieren weitgehend, sicher als Ausdruck der besonderen örtlichen Verhältnisse, besonders auch anderer Infektionsquellen, dann aber auch der Dauer der Exposition und der Stärke der Exposition, wobei der persönlichen Hygiene des offentuberkulös Kranken eine besonders große Bedeutung zukommen mag. Bei der bekannten Schulendemie von Erythema nodosum, welche *Wallgren* 1926 beschrieben hat, reagierten 100% der Schulkinder auf Tuberkulin positiv. Die Tuberkuloseinfektionsquelle war in diesem Fall ein offentuberkulöses Schulkind. *Landau* fand in einer andern Schulklasse, in der ein offentuberkulöses Kind war, 83,4% Positivreagierende. Unsere Zahlen liegen einigermaßen in der Mitte der von *Ickert* gefundenen Zahlen der Positivreagierenden bei offentuberkulösem Lehrer, über welche die Zahlen bei offentuberkulösen Schulkameraden erfahrungsgemäß erheblich hinausgehen. In der gesamten Schule und noch deutlicher in den besonders exponiert gewesenen Jahrgängen ist die Zahl der positiv reagierenden Mädchen merkwürdigerweise erheblich größer als die Zahl der positiv reagierenden Knaben (70,3% bzw. 74,0% gegen 52,8 bzw. 52,3% !), während die weniger exponierten Jahrgänge ungefähr gleiche Durchseuchungszahlen zeigen (Mädchen 57,1%, Knaben 55,6%). Es muß aber zugegeben werden, daß bei der Berechnung der letzteren Zahlen der Fehler der kleinen Zahl wieder eine Rolle spielen könnte. Wir möchten aber feststellen, daß ebenso wie bei der Geschlechtsverteilung der Erythema nodosum-Fälle, aber nicht in gleich starkem Maße auch bei der Häufigkeit der positiven Hautreaktionen der Anteil der Mädchen ein beachtlich größerer ist als der der Knaben. Auf die Bedeutung dieser Tatsache gehen wir später ein.

Unsere sämtlichen 12 Fälle von Erythema nodosum zeigten nach der Erkrankung positive Tuberkulinhautreaktion. Die gleichen Verhältnisse fanden bei ihrem Material *Pollak*, *Kundratitz*, *Moritz*, *Heimbeck*, *Beeg* und andere Autoren. Fälle von Erythema nodosum mit negativer Tuberkulinhautreaktion sind beschrieben von *Keller* und *Moro*, *Wallgren* (6 Fälle), *Faerber-Boddin* (2 Fälle), *Arborelius* (2 Fälle), *Prag* (6 unter 157 Fällen), *Feer* (4 unter 41 Fällen), *Johannsen* (5 unter 100 Fällen), *Giertsen* (3 unter 93 Fällen), *Hegler* (6 unter 10 Fällen), *Fornara* (1 Fall), *Ochsenius* (3 unter 5 Fällen), *Boddin* (2 unter 15 Fällen), *Bode* (1 unter 10 Fällen), *Stamm* (1 unter 2 Fällen) und *Jundell* (4 Fälle).

Bedeutungsvoll ist der Umstand, daß von den 6 Fällen *Wallgrens* 3 nach kurzer Zeit positiv reagierten. Aber auch die restlichen 3 waren tuberkuloseexponiert gewesen. Das eine Kind von *Bode* starb nach kurzer Zeit an Meningitis. Das eine Kind von *Stamm* war ebenfalls sicher tuberkuloseexponiert gewesen und erkrankte an Lichen scrophulosorum.

Unser Fall 16 reagierte im September 1932 noch negativ auf Tuberkulin und war im Oktober 1932 bei unserer ersten Reihendurchleuchtung noch frei von röntgenologischen Veränderungen der Lungen. Am 10. XI. 1932 erkrankte das Kind an Erythema nodosum. Dezember 1932 reagierte es stark positiv auf Tuberkulin. Auch *Wallgren* konnte bei insgesamt 37 Fällen vor dem Erythema nodosum eine negative und nach dem Erythema nodosum eine positive Tuberkulinhautreaktion konstatieren. Die von *Wallgren*, *Koch* und anderen Autoren beschriebene Hyperergie während des Erythema nodosum konnten wir bei keinem unserer Fälle beobachten, da wir aus äußeren Gründen nicht genügend untersuchen konnten. Provokation oder Reproduktion des Erythema nodosum (*Wallgren*, *Ernberg*, *Faerber-Boddin*, *Chauffard* und *Girard*, *Moritz*, *Saxl*) sahen wir in keinem unserer Fälle.

Leider konnten wir nur in einem unserer Fälle schon zur Zeit des Erythema nodosum den Lungenbefund kontrollieren (Fall Nr. 16). Alle übrigen sahen wir erst zum Teil recht lange Zeit nach Ablauf der Hauterscheinungen. Trotzdem konnten wir bei 6 Kindern ausgesprochene Hilus-Lungentuberkulosen feststellen, während die übrigen 6 ebenfalls Veränderungen aufwiesen, die aber nicht mehr auf Aktivität verdächtig schienen. Unsere Befunde entsprechen genau den von *Wallgren* bei seiner bekannten Schulendemie von Erythema nodosum im Jahre 1926 erhobenen. Auch dort handelte es sich um 12 Fälle von Erythema nodosum, von denen 6 ausgesprochene Hilus-Lungenveränderungen aufwiesen. Von den 31 Kindern der betroffenen Klasse hatten 13 sichere, 4 fragliche und 14 keine Lungenveränderungen. Bei unserer Endemie hatten von 116 Kindern 95 sichere Lungenveränderungen. Diese Zahl ist auffallenderweise höher als die Zahl der positiven Hautreaktionen und zwar haben wir bei unsern Reihendurchleuchtungen 24mal Lungenveränderungen festgestellt in Fällen, die im September 1932 auf Percutanprobe negativ reagiert hatten. Dagegen fanden wir in allen Fällen, die positiv reagiert hatten, auch Lungenveränderungen. Zur Kritik ist zu sagen, daß wir natürlich nicht die Identität der festgestellten Lungenveränderungen mit tuberkulösen Herdbildungen unbedingt behaupten wollen. Wir sind uns darüber klar, daß auch unspezifische Erkrankungen der Luftwege zu Lungenveränderungen und sogar zu Kalkeinlagerungen führen können. Eine Hauptquelle der Divergenz von Ergebnis der Tuberkulinhautreaktion und Röntgendurchleuchtung

dürfte die Art und der Zeitpunkt der Tuberkulinhautreaktion sein. Es wurde lediglich einmal und zwar nach einer percutanen Methode geprüft. Die Probe wurde bei einer Masseneinreibung vorgenommen, wobei einzelne Kinder nicht stark genug eingerieben worden sein mögen. Die Tuberkulinsalbeneinreibung fand am 22. IX. 1932 statt, die Reihendurchleuchtungen am 20. X. 1932 und am 20. I. 1933. Alle diese Momente mögen eine Rolle gespielt haben. Es ist beachtenswert, daß die Methode der Reihendurchleuchtung, mit transportablem Gerät, die wir meines Wissens zum erstenmal zur Klärung der epidemiologischen Zusammenhänge bei einer solchen Massenerkrankung angewandt haben, jedenfalls recht gut dabei abschneidet.

Gleichzeitig mit dem Erythema nodosum nachweisbare Hilus-Lungenveränderungen sind von sehr vielen Autoren beobachtet worden (*Faerber-Boddin*, *Wallgren*, *Ernberg*, *Saxl*, *Beeg*, *Giertsen*, *Carlborg*, *Boddin*, *Prag*, *Stamm* u. a.). *Wallgren* hat oft die Hilus-Lungenverschattungen schon vor dem Auftreten des Erythema nodosum gesehen. Nur *Faerber-Boddin*, die unter 23 Fällen von Erythema nodosum 8mal große Hilus-Lungenverschattungen fanden, halten diese Veränderungen für unspezifisch. Alle anderen Autoren sehen sie für tuberkulöse Manifestationen an. Der exakte Beweis für diese Anschauung konnte von *Wallgren* erbracht werden. Bei mehreren gestorbenen Kindern wurden große verkäste Drüsenpakate gefunden, in denen Tuberkelbacillen nachgewiesen wurden. Neuerdings konnte *Wallgren* durch Magenspülungen und Tierversuche seine Auffassung weiter stützen. Von 40 Erythema nodosum-Fällen reagierten 37 auf Tuberkulin positiv. Davon ergaben 17 positive Tierversuche. Von den 3 Negativreagierenden hatte kein Fall einen positiven Tierversuch zu verzeichnen. *Wallgren* vergleicht die Hilusdrüsenschwellungen mit den Halsdrüsenschwellungen bei den beiden von ihm beschriebenen Fällen von tuberkulösem Primärherd im Bereich des Mundes und Rachens. Er hält die Hilusdrüsenschwellungen also für zum Primärherd gehörige tuberkulöse Drüsenerkrankungen.

Von sehr vielen Autoren wurden einwandfreie tuberkulöse Erkrankungen in kürzerem oder längerem Intervall nach dem Erythema nodosum beschrieben. Von 35 Kindern *Ernbergs* erkrankten im Laufe von 4 Jahren nach dem Erythema nodosum 14 an Lungentuberkulose. Von 93 Kindern *Giertsens* bekamen innerhalb eines Monats 48 Pleuritis oder Lungentuberkulose. *J. O. Symes* stellte fest, daß 10% seiner Fälle später an fortschreitender Tuberkulose erkrankten. *Rachid* findet sogar zwei Drittel später tuberkulosekrank. *Wiborg* hält tuberkulöse Erkrankungen für sehr häufig. Bei einem Kind von *Boddin* entwickelte sich eine Wirbelsäulentuberkulose. 3 Schwestern, die bereits vor dem Erythema nodosum hautpositiv waren, erkranken nach dem Ery-

thema nodosum an Tuberkulose (*Heimbeck*). Ein besonders inniger Zusammenhang scheint mit Pleuritis, Phlyktäne und Meningitis zu bestehen. Von 285 Fällen *Wallgrens* erkrankten 72 an Pleuritis. *Wallgren* stellte an seinem Material fest, daß 27% aller Kinder, die wegen Pleuritis in seine Behandlung kamen, Erythema nodosum gehabt haben. Weiter betonen *Giertsen*, *Wiborg* und *Prag* die Häufigkeit von Pleuritis im Anschluß an Erythema nodosum. *J. O. Symes* sah in einem Drittel seiner Fälle Phlyktänen auftreten. Auch *Wallgren*, *Hamburger*, *Arborelius*, *Ernberg*, *Feer*, *Hegler* u. a. sahen häufig dieses Zusammentreffen. Von *Wallgren*, *Comby*, *Orosz*, *Prag*, *Ringertz*, *Bode*, *Stamm* u. a. ist Meningitis, meist 4—6 Wochen nach dem Erythema nodosum beschrieben worden. *Stamm* und *Prag* sahen Lichen scrophulosorum nach Erythema nodosum. In keinem einzigen unserer Fälle traten bisher Pleuritis, Phlyktänen oder Meningitis auf. Auch die 6 Fälle mit schwererem Lungenbefund leiden nicht an Lungenspäterkrankungen, sondern an ausgedehnten Primärinfiltrierungen bzw. ein Fall an einschmelzendem Frühinfiltrat. Der Vollständigkeit halber ist noch zu erwähnen, daß *Wallgren*, *Drösler* und *Vetlesen* nach im ganzen 4 Fällen von extrapulmonalem tuberkulösem Erstansteckungsherd Erythema nodosum gesehen haben.

In der Aufzählung der gesamten Erythema nodosum-Fälle unserer Endemie haben wir auch 2 Fälle von Erwachsenen aufgeführt, obwohl diese Fälle nicht eigentlich zu der Endemie gehörten. Wenigstens Fall Nr. 1 ist auch räumlich nicht dazuzurechnen. Die sämtlichen übrigen 14 Fälle traten innerhalb 2 Jahren bei den Schulkindern auf. 1930 und 1931 betrafen sie nur die Mittelklasse, 1932 in besonders starkem Maße die Unterklasse. Nur der letzte Fall (Nr. 16) kam aus der Oberklasse. Unseres Wissens handelt es sich hier um die erste Schulendemie nach der von *Wallgren* 1926 in Schweden aufgedeckten und für Deutschland um die erste überhaupt. Die schwedische Endemie verlief folgendermaßen. Am 16. I. 1926 trat ein Kind in eine Schulklasse von 34 Kindern ein, welches, wie sich später herausstellte, an offener Lungentuberkulose litt. Vom 13. III. 1926 an erkrankten 12 Kameraden an Erythema nodosum, 6 nur an Fieber und Allgemeinerscheinungen. Am häufigsten sind wohl Familienepidemien von Erythema nodosum beschrieben (*Gendron*, *Appert*, *J. O. Symes*, *Wallgren*, *Ernberg*, *Fornara*, *Stamm*, *Hess* und *Bermann*). Krankenhausepidemien beschrieben *Langford Symes*, *J. O. Symes*, *Beeg*, *Göttche* u. a. *Medin*, *Wiborg* und *Roberts* schildern Epidemien, die ganze Dörfer bzw. Stadtviertel befielen. *Ernberg* hat wohl als erster die Behauptung aufgestellt, daß sich bei Erythema nodosum-Epidemien oder -Endemien immer eine Tuberkuloseinfektionsquelle in der unmittelbaren Umgebung der Erkrankten finden lasse. Dieser Gedanke wurde von *Wallgren* übernommen. Neuer-

dings hat diese Auffassung viel Boden gewonnen (z. B. *Göttiche, Ramos Fernandez* u. a.). *J. O. Symes* bringt eine Beobachtung, welche scheinbar eine gewisse familiäre Disposition für das Erythema nodosum beweist. In einer Familie erkrankt die erste Tochter 1900 an Erythema nodosum und stirbt an Endokarditis. Die vierte Tochter erkrankt 1925 in Indien, 1927 in England, die fünfte Tochter 1920 in England, 1921 in Ägypten und 1922 in Ägypten, die sechste Tochter 1915, 1920 und 1922 an Erythema nodosum. Es liegt natürlich der Verdacht sehr nahe, daß auch in dieser Familie vielleicht neben einer gewissen Disposition doch ein Träger der Infektion und zwar im Sinne *Ernbergs* vorhanden war.

Die Ergebnisse der bakteriologischen und der pathologisch-anatomischen Untersuchungen des Erythema nodosum (*Hegler, Hoffmann, Landouzy, L. Bernhard* und *S. Paraf, Hildebrandt, Koike, Paisseau, Oumansky* und *Ducas, Ernberg, Rosenow, Hess* und *Bermann, Stein, Samek* und *Fischer*) sind so widersprechende, daß wir darauf verzichten, sie im einzelnen aufzuführen.

Wenn man die recht beachtliche Literatur überblickt, die sich über die Ätiologie des Erythema nodosum entwickelt hat, gewinnt man den Eindruck, daß es in der Hauptsache 4 Grundformen sind, auf welche sich die verschiedenen Erklärungsversuche zurückführen lassen.

1. Das Erythema nodosum ist eine Krankheit sui generis. (*Leichtentritt, Hegler, Feer, Fornara, Moon* und *Strauss, Tachau, J. O. Symes* und andere Autoren). Im einzelnen ist dazu noch einiges anzuführen. *Hegler* erklärt die große Häufigkeit des Erythema nodosum bei Tuberkulose damit, daß er annimmt, bei der Tuberkulose bestehe Mangel an Abwehrkräften gegenüber dem hypothetischen Erreger des Erythema nodosum. *Feer* meint, das echte Erythema nodosum befalle nur Tuberkuloseinfizierte. Die Hautknoten seien tuberkulotoxischer Natur bzw. Tuberkulide. Auch *Fornara* findet, daß das Erythema nodosum fast nur Tuberkuloseinfizierte befällt. Es bestehe aber auch ein gewisser Zusammenhang mit Gelenkrheumatismus. *J. O. Symes* hat die Eigenschaften zusammengestellt, durch welche sich Erythema nodosum und Gelenkrheumatismus unterscheiden. Unter anderm stellt er fest: Erythema nodosum bevorzugt das 2. und 4. Quartal, Gelenkrheumatismus das 3. Die Infektiosität des Erythema nodosum ist bedeutend, die des Gelenkrheumatismus sehr gering. Bei Erythema nodosum sind Rezidive selten, bei Gelenkrheumatismus häufig. Bei Erythema nodosum ist Endocarditis selten, bei Gelenkrheumatismus häufig. Bei Erythema nodosum sprechen Fieber und Arthritis wenig auf Salicyl an, bei Gelenkrheumatismus sehr gut. Bei einem Drittel der Fälle von Erythema nodosum treten Phlyktänen auf, bei Gelenkrheumatismus

nicht. Er fand weiter, daß nur in 22,9% seiner Fälle die Möglichkeit eines Zusammenhangs mit Gelenkrheumatismus bestehe.

2. Das Erythema nodosum ist ein Symptom, welches mehreren Krankheiten, insbesondere auch dem Gelenkrheumatismus zugehört. (*Arborelius*, *Kren*, *Johannsen*, *Collis*, *Liesch*, *L. Bernard* und *S. Paraf*, *Massini*, *Hess* und *Beermann*, *Wiborg*, *Magni* und andere Autoren). *Arborelius* betont wohl die Beziehungen zur Tuberkulose. Er hält das Erythema nodosum für eine atypische Reaktionsweise, die auch bei anderen Infektionskrankheiten vorkommen kann. *Kren* hält das Erythema nodosum für eine Reaktionsform auf die verschiedensten akuten und chronischen Infektionen, auf Bakterien- und Pilzeinbrüche in die Blutbahn. Auch chemische Substanzen wie Jod und Brom können nach seiner Ansicht das Bild des Erythema nodosum nachahmen. *Johannsen* bezeichnet das Erythema nodosum als Ausdruck konstitutioneller allergischer Reaktionsweise, *Collis* als Überempfindlichkeitsreaktion auf bakterielle Allergene, in London meist Tuberkulin oder Streptokokkenendotoxin. *Massini* meint, das Erythema nodosum habe Beziehungen zur Tuberkulose und zum Gelenkrheumatismus. Ähnlich ist der Standpunkt von *Hess* und *Bermann*, während *Wiborg* mehr die Verbindung mit Gelenkrheumatismus betont. *Magni* sah bei 79% seiner 113 Fälle von Gelenkrheumatismus negative Tuberkulinhautreaktion. Alle Fälle aber, die Erythema nodosum bekamen, reagierten positiv. Wir möchten nicht verfehlen darauf hinzuweisen, daß möglicherweise die Streitfrage des Zusammenhangs von Erythema nodosum und Gelenkrheumatismus bald aufhören wird, eine solche zu sein, wenn sich die Richtigkeit der bekannten Löwensteinschen Tuberkelbacillenzüchtungsversuche doch noch ergeben sollte, was uns beim Gelenkrheumatismus am ehesten möglich scheint.

3. Das Erythema nodosum steht in strengem Zusammenhang mit Tuberkulose. (*Uffelmann*, *Kundratitz*, *Koch*, *Hildebrandt*, *Pollak*, *Moritz*, *Gendron*, *Lundius*, *Magnusson*, *Rachid*, *Hambro*, *Göttche* und andere Autoren). *Koch*, *Moritz*, *Rachid* halten das Erythema nodosum für ein tuberkulotoxisches Phänomen, also etwa im Sinne der Tuberkulide, während es die meisten anderen Autoren als spezifisch tuberkulöse Herdbildungen bezeichnen.

4. Das Erythema nodosum steht in sehr engem Zusammenhang mit Tuberkulose, kann jedoch in Ausnahmefällen auch durch andere Infektionskrankheiten hervorgerufen werden (*Moro*, *Wallgren*, *Ernberg*, *Hamburger*, *Landau*, *Prag*, *Bode* und andere Autoren). *Wallgren* reiht in seinen letzten Arbeiten das Erythema nodosum zusammen mit Phlyktäne und Pleuritis unter die paratuberkulösen Krankheitssymptome ein. Das Erythema nodosum sei keine spezifische, für Tuberkulose pathognomonische Erscheinung, wenn es auch in der Regel durch die-

selbe Ursache, nämlich eine Tuberkuloseinfektion, hervorgerufen werde. Es trete bei Allergiesteigerungen auf, meistens bei der ersten am Ende der Inkubation. *Keller* und *Moro* meinen, das Erythema nodosum sei meist tuberkulöser Natur. Sein Auftreten sei an tuberkulöse Allergieschwankungen gebunden. *Wallgren* und *Keller* und *Moro* nehmen an, daß Rassefaktoren bei dem Zustandekommen des Erythema nodosum eine Rolle spielen. Wir glauben durch die in der vorliegenden Arbeit geschilderte erste Schulendemie außerhalb Schwedens diese Annahme zu entkräften. Die Bevölkerung unseres Ortes unterscheidet sich rassenmäßig nicht von der übrigen Bevölkerung Westdeutschlands, ebensowenig wie die klimatischen oder sozialen oder sonstigen Umweltbedingungen irgendwelche greifbaren Besonderheiten bieten. Dagegen haben die rassenmäßigen und sonstigen Gegensätze zu Schweden ebenso wie die zweifellos vorhandenen Gegensätze der Umweltbedingungen nicht verhindert, daß wir geradezu eine Reproduktion der von *Wallgren* beschriebenen Schulendemie von 1926 erlebt haben. *Ernberg* hat das Wort von der autogenen Tuberkulinreaktion zur Charakterisierung des Erythema nodosum geprägt. Er betont die Ähnlichkeit des Erythema nodosum mit den durch Tuberkulinreaktionen hervorgerufenen Hautinfiltraten. Sinngemäß hat die Formulierung *Ernbergs* wohl den größten Anklang gefunden. Sie kehrt bei sehr vielen Autoren in den verschiedensten Variationen wieder.

Bevor wir uns der eigentlichen kritischen Betrachtung in bezug auf Erklärbarkeit aller Einzelphänomene mit Hilfe einer dieser 4 Grundformen der ätiologischen Auffassung des Erythema nodosum zuwenden möchten, bemerken wir, daß die Diskussion derjenigen Anschauung, welche das Erythema nodosum als spezifisch tuberkulös und in strengem Zusammenhang mit der Tuberkulose bezeichnet, für uns ganz ausfallen muß. Grundbedingung für die Diskutierbarkeit dieser These wäre es, daß sämtliche bisher beschriebene Fälle von Erythema nodosum positive Tuberkulinhautreaktion gezeigt hätten, wenn auch gesagt sein muß, daß im Sinne strenger naturwissenschaftlicher Methodik nur eine positive Tuberkulinhautreaktion beweisend sein kann. Wohl reagierten unsere sämtlichen Fälle positiv und ebenso die sämtlichen Fälle einer ganzen Reihe von Autoren. Doch läßt sich die stattliche Reihe von Fällen mit einwandfrei negativer Tuberkulinhautreaktion, welche andere Autoren beschrieben haben, nicht einfach wegleugnen. Solange eine weitherzigere Deutung der negativen Tuberkulinhautreaktion nicht möglich ist, muß angenommen werden, daß diese Fälle nicht einmal tuberkuloseinfiziert waren, also das Erythema nodosum auch nicht in irgendeinem Zusammenhang mit Tuberkulose gestanden haben kann.

Die unter 1. und 2. kurz umrissenen Auffassungen, welche das Erythema nodosum als Krankheit sui generis oder als ein Symptom,

welches viele Krankheiten hervorbringen können, bezeichnen, lassen sich bei unserer weiteren Fragestellung zusammenfassen. Das epidemiologische Verhalten unserer Erythema nodosum-Fälle legt in mancher Beziehung den Gedanken an eine Krankheit sui generis vom Charakter der rheumatoiden Erkrankungen nahe. Vor allem die Fälle 1 und 2, die nicht zu dem fest umrissenen Personenkreis gehören, der sonst ausschließlich befallen wurde, geben zu denken. Wie wir oben schon bemerkt haben, gehört Fall 1 aber auch räumlich nicht eigentlich zu unserer Endemie. Wir haben diesen Fall aufgeführt, weil immerhin die Möglichkeit besteht, daß sich die Patientin bei einem gelegentlichen Besuch unseres Orts infiziert hat. Fall 2 traf wohl zeitlich und räumlich mit unserer Endemie zusammen. Diese Frau hat jedoch schon früher einmal an Erythema nodosum gelitten. Möglicherweise besteht bei dieser Frau eine gewisse Disposition zu der Erkrankung, ähnlich wie bei der Familie, welche *J. O. Symes* beobachtet hat (s. o.). Jedenfalls muß dieser eine Fall allein wegen des zeitlichen und räumlichen Zusammentreffens nicht auch ursächlich mit den übrigen Fällen zusammenhängen. Das gehäufte Auftreten des Erythema nodosum unter den Schulkindern könnte natürlich sehr gut zu der Auffassung des Erythema nodosum als Krankheit sui generis passen. Und doch bietet die Erklärung der verschiedenen Einzelheiten erhebliche Schwierigkeiten. Sporadische Fälle von Erythema nodosum kommen doch immer wieder zur Beobachtung; in der weitaus großen Mehrzahl führen diese Fälle nicht zu Epidemien, obwohl sie außerhalb der Krankenhäuser durchweg nicht isoliert werden. Die auffallende Tatsache, daß bei unserer Schulendemie die Krankheit in den Jahren 1930 und 1931 lediglich die Mittelklasse, im Frühjahr 1932 plötzlich auch die Unterklasse befiel, läßt sich nicht durch die Annahme einer Krankheit sui generis erklären. Vollends unmöglich einzusehen ist es, warum die Krankheit nur bei den Schulkindern auftrat, die schulentlassenen Jugendlichen und vor allem die Kleinkinder, die doch erfahrungsgemäß für Infektionskrankheiten viel empfänglicher sind als Schulkinder, jedoch völlig verschonte. Eine Isolierung der an Erythema nodosum erkrankten Kinder hat in keinem Fall stattgefunden. Daß die Kleinkinder an sich für die Krankheit empfänglich waren, zeigt der Umstand, daß sie im Frühjahr 1932, kurze Zeit nach der Einschulung, in großer Zahl an Erythema nodosum erkrankten. An Infektionsgelegenheit hat es den Kleinkindern in dem eng gebauten Ort, den wenig geräumigen alten Wohnungen und dem gerade auf dem Land sehr innigen Kontakt zwischen Kleinkindern und Schulkindern gewiß nicht gefehlt. Die bei einer großen Zahl unserer Fälle dem Erythema nodosum vorangehende Angina spricht natürlich sehr für eine Krankheit sui generis bzw. eine rheumatoide Infektion. Die 11 Fälle von Angina ohne Erythema nodosum könnten als Angina

ohne Exanthem geführt werden. Die sehr vielen von anderen Autoren beschriebenen Fälle von Erythema nodosum, welche nicht nach Angina, sondern mit oder nach anderen Infektionskrankheiten aufgetreten sind, wären jedoch auf diese Weise nicht zu erklären. Die Häufigkeit der positiven Tuberkulinhautreaktionen bei den Erythema nodosum-Fällen ist zum mindesten sehr auffallend, was höchstens durch eine besondere Neigung des Erythema nodosum Tuberkuloseinfizierte zu befallen erklärt werden könnte. Die von vielen Autoren beschriebene Provokation und Reproduktion des Erythema nodosum durch Tuberkulinapplikation würde in das Bild des Erythema nodosum als Krankheit sui generis garnicht hineinpassen. Das auffallend starke Befallensein der Mädchen im Gegensatz zu den Knaben müßte ebenfalls als besondere Neigung der Krankheit das weibliche Geschlecht zu befallen gedeutet werden. Damit wäre aber nicht erklärt, warum die Mädchen der Jahrgänge 1921 bis 1926 viel mehr positive Hautreaktionen aufweisen als die Knaben der gleichen Jahrgänge. Die Bevorzugung bestimmter Jahreszeiten müßte und könnte ebenfalls nur als Sondereigenschaft der Krankheit aufgefaßt werden. Zusammenfassend möchten wir feststellen, daß sich mit der Annahme einer Krankheit sui generis, vielleicht vom Typus der rheumatoiden Krankheiten, für eine Reihe höchst bedeutungsvoller Einzelerscheinungen unserer Schulendemie keine oder nur ungenügende Erklärungen finden lassen. Wir werden sehen, daß die anderen Einzelphänomene, die wir mit Hilfe dieser Annahme deuten können, anderen Aufklärungsversuchen auch durchaus zugänglich sind.

Wenn wir annehmen, daß das Erythema nodosum ein tuberkulösallergisches Phänomen ist, welches an Schwankungen der Tuberkuloseallergie gebunden ist, hauptsächlich aber im Anschluß an die erste Allergiesteigerung nach der Erstansteckung auftritt, scheinen uns alle Einzelphänomene unserer Endemie erklärbar. Eine der ersten Fragen, die in diesem Zusammenhang auftauchen, ist die Frage nach der Ursache der relativen Seltenheit des Erythema nodosum. Wenn das Erythema nodosum in so engem Zusammenhang mit der tuberkulösen Erstansteckung steht, ist es doch sehr verwunderlich, daß bei den vielen tuberkulösen Erstansteckungen, welche dauernd, zum Teil auch in epidemischer Häufung, erfolgen, nicht auch bei uns wie in den nordischen Ländern viel mehr Fälle von Erythema nodosum zur Beobachtung kommen. Dafür können Rasseunterschiede nicht mehr verantwortlich gemacht werden, nachdem unsere Schulendemie bekannt ist. Es scheint uns so, als müsse zu der tuberkulösen Erstansteckung bzw. seltener zu schon bestehender Allergie, noch ein weiteres als auslösendes Moment hinzukommen, um die Vorbedingungen für das Zustandekommen des Erythema nodosum zu schaffen. Bei unserer Endemie scheint die Angina dieses auslösende Moment gewesen zu sein. Es muß hier aller-

dings die Frage erörtert werden, ob diese Anginen nicht alle primäre tuberkulöse Tonsillitiden gewesen sein können, wofür z. B. die Halsdrüsenschwellungen sprechen könnten. Dagegen läßt sich aber ein entscheidendes Argument anführen. Wir konnten von den 11 Kindern, welche damals Angina gehabt haben, 8 untersuchen und stellten fest, daß 2 davon eine negative Hautreaktion hatten. Von den 6 Positivreagierenden hatten 5 geringfügige Veränderungen der Lungen, 1 Kind hatte eine ausgesprochene Primärinfiltrierung. Für dieses letztere Kind ist eine intrafamiliäre Tuberkuloseinfektionsquelle bekannt. Der Umstand, daß ein Viertel der Kinder eine negative Tuberkulinhautreaktion hatte, schließt die Möglichkeit aus, daß es sich allgemein um primäre tuberkulöse Tonsillitiden gehandelt hat. Es kann sehr wohl daran gedacht werden, daß bei der großen Mehrzahl der in der Literatur beschriebenen Fälle von Erythema nodosum gleichzeitige andere Krankheiten oder besonders bei den Krankenhausendemien die Rekonvaleszenz von Infektionskrankheiten die Rolle des auslösenden Moments gespielt haben. Unsere 4 Fälle, welche ohne eigentliche Angina verlaufen sind, haben eine Pharyngitis gehabt, so daß doch angenommen werden darf, daß sie den gleichen Infekt erlitten haben. Die Erythema nodosum-Fälle traten immer in der Nähe des vermutlich schon seit 1930 fakultativ offentuberkulösen Lehrers auf. In den Jahren 1930 und 1931 erkrankten lediglich Schüler und Schülerinnen der Mittelklasse. Im Frühjahr 1932, als der betreffende Lehrer auch vertretungsweise die Unterklasse zu unterrichten hatte, erkrankten plötzlich auch Schüler dieser Klasse. Nur die letzte der Erkrankungen betraf ein Kind (Fall 16), für welches sich kein engerer Kontakt mit dem Lehrer nachweisen läßt. Es muß angenommen werden, daß die Infektion hier zufällig durch eine der vielen Möglichkeiten des Hauskontaktes erfolgte. Die beiden Erwachsenenfälle, welche in der fraglichen Zeit auftraten, möchten wir am ehesten als zufällige sporadische Fälle betrachten. Fall 1 gibt übrigens durch die anschließend an das Erythema nodosum aufgetretene Erkrankung an Addisonscher Krankheit wiederum einen Hinweis auf den Zusammenhang des Erythema nodosum mit der Tuberkulose. Die Sitzordnung in den Klassen bietet gewisse Anhaltspunkte für die Erklärung der stark gehäuften Erythema nodosum-Erkrankungen und gleichzeitig der auffallend vielen positiven Tuberkulinhautreaktionen unter den Mädchen. In jeder Klasse saßen in der ersten Bankreihe die Mädchen des jüngsten Jahrgangs, in der folgenden die Knaben des gleichen Jahrgangs. Dann kamen die Mädchen des nächst älteren Jahrgangs usw. Leider läßt es sich nicht mehr feststellen, wie viele Mädchen aus der ersten Bankreihe heraus, also bei besonders starker Exposition an Erythema nodosum, erkrankten. Zum mindesten waren es die Fälle Nr. 9, 10, 11, 12, 14, das sind 5 sichere Fälle, die allein schon

fast das Überwiegen der Erkrankungen des weiblichen Geschlechts erklären. Wenn man bedenkt, daß jeder Jahrgang der Mädchen einmal durch die erste Bankreihe gegangen ist, dann ist die größere Häufigkeit der positiven Tuberkulinhautreaktionen bei den Mädchen durchaus verständlich. Wir haben die interessante Möglichkeit, die Häufigkeit positiver Tuberkulinhautreaktionen der an Erythema nodosum erkrankten Kinder mit der der nicht erkrankten Kameraden zu vergleichen. Die an Erythema nodosum erkrankten Kinder reagierten zu 100% positiv. Von den übrigen 105 Kindern reagierten 61 = 58,1% positiv. Als *Pollak* seiner Zeit die auffallende Tatsache feststellte, daß die an Erythema nodosum erkrankten Kinder zu 100% positive Hautreaktionen zeigten, machte *Moro* den berechtigten Einwand, daß die Kindergruppe der Wiener Altstadt, aus welcher die Fälle *Pollaks* stammten, an sich schon eine sehr hohe Durchseuchungsziffer habe, die den Wert der Pollakschen Feststellung recht fragwürdig erscheinen lasse. Wenn sich bei unsern Fällen ein so großer Unterschied zwischen der Durchseuchungsziffer der an Erythema nodosum erkrankten und der nichterkrankten Kameraden nachweisen läßt, so ist das eine ganz eindeutige Bestätigung des maßgeblichen Zusammenhangs zwischen Erythema nodosum und Tuberkulose. In 1 Fall (Nr. 16) konnten wir feststellen, daß die Tuberkulinhautreaktion vor der Erkrankung an Erythema nodosum negativ, nach der Erkrankung positiv war. Die Inkubationszeit scheint größer als 23 Tage gewesen zu sein, weil der letzte Ansteckungstermin der 17. X. und der erste Krankheitstag der 10. XI. war. Für die insgesamt 5 Kinder, welche kurz nach der Einschulung erkrankten, können wir sagen, daß die Inkubationszeit kleiner als 7—10 Wochen gewesen sein muß, weil der früheste Infektionstermin der Tag der Einschulung war und die Kinder 7—10 Wochen nach der Einschulung an Erythema nodosum erkrankten. Es ergibt sich also eine grobe Inkubationsbreite von 3—10 Wochen. Die Inkubationszeit unserer Fälle stimmt somit ebenfalls einigermaßen mit der Inkubationszeit der Tuberkulose überein (*Hamburger* und *Müllegger*, *Hamburger*, *Dietl*, *Kleinschmidt*, *Koch*, *Schlossmann*, *Peyrer*, *Unverricht*, *Gutowsky* usw.). Zu untersuchen ist noch, ob sich eine Erklärung für die auffallende Häufung der Erythema nodosum-Fälle im Frühjahr finden läßt. Es mag sein, daß bei unserer Endemie — nicht unähnlich den von *Prag* vermuteten Zusammenhängen — die plötzliche Exposition, welche die 5 Fälle mit der Einschulung erlitten, für die Häufung der Erkrankungen im Frühjahr eine gewisse Rolle gespielt hat. Für unsere übrigen Fälle kann diese Vermutung aber ebensowenig zutreffen wie für die vielen in zusammenfassenden Arbeiten beschriebenen sporadischen Fälle. Es dünkt uns wahrscheinlicher, daß einerseits unter den bekanntlich im Frühjahr gehäuften Schüben die Tuberkuloseinfektionsquellen stärker

und plötzlicher streuen und andererseits die erhöhte vegetative Reaktionsbereitschaft des Frühjahrs auf seiten des erkrankenden Kindes das Zustandekommen des Krankheitsbildes begünstigt.

Eine wirklich erschöpfende Antwort auf die ätiologischen Fragen unserer Schulendemie und des Erythema nodosum überhaupt vermögen wir nicht zu geben, wenn wir auch überzeugt sind, daß die Annahme eines sehr engen Zusammenhangs mit Tuberkulose alle Einzelerscheinungen gut zu erklären vermag. Die weitere Beobachtung der an Erythema nodosum erkrankten Kinder und der ganzen Schule auf einige Jahre hinaus verspricht noch einige wertvolle Aufschlüsse zu geben. Z. B. würde für die Annahme eines engen Zusammenhangs des Erythema nodosum mit Tuberkulose sprechen, wenn keine weiteren Erythema nodosum-Erkrankungen auftreten würden, und umgekehrt würden wir gezwungen sein, in anderer Richtung zu suchen, wenn neue Erythema nodosum-Fälle auch nach der Unschädlichmachung der Tuberkuloseinfektionsquelle auftreten würden. Wir werden uns deshalb bemühen, die Schulkinder nicht aus den Augen zu verlieren. Solange keine neuen Gesichtspunkte auftauchen, möchten wir uns zu der Auffassung bekennen, daß das Erythema nodosum in sehr engem Zusammenhang mit Tuberkulose steht. Es tritt bei Schwankungen der tuberkulösen Allergie, meistens beim Anstieg derselben nach der Erstinfektion, im allgemeinen dann auf, wenn ein auslösendes oder begünstigendes Moment, wie in unsern Fällen, eine Angina hinzukommt. Die nicht mehr seltenen Beobachtungen von Erythema nodosum bei tuberkulinnegativen Kindern zwingen uns dazu anzunehmen, daß der Symptomenkomplex des Erythema nodosum auch ausnahmsweise bei andern Erkrankungen zustande kommen kann.

Zusammenfassung.

1. Schilderung einer Schulendemie von Erythema nodosum bei offentuberkulösem Lehrer und ihre Aufklärung mit Hilfe von Reihendurchleuchtungen mit transportablem Röntgengerät.

2. In unsern sämtlichen Fällen ging dem Erythema nodosum eine Angina oder eine Pharyngitis voran. Sonstige klinische Zeichen waren: Starke Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, Fieber, Erbrechen, Durchfall, Halsdrüsenschwellung, Nackensteifigkeit, Bronchitis.

3. Häufung der Erkrankungen im Frühjahr. Bevorzugung des weiblichen Geschlechts.

4. Ganz starke Häufung der Fälle in der unmittelbaren Umgebung des tuberkulosekranken Lehrers.

5. Die Tuberkulinisierung der Schulkinder ergab: Von 117 Kindern reagierten 73 = 62,4% positiv; von den 53 Knaben 28 = 52,8%, von den 64 Mädchen 45 = 70,3%.

6. Die Reihendurchleuchtung der Schulkinder ergab: Von 116 Kindern waren Lungen o. B. 21, geringe Veränderungen 87, davon 19 noch nicht ganz abgelaufen, ausgesprochene schwere Veränderungen 8.

7. Die an Erythema nodosum Erkrankten reagierten, soweit sie untersucht werden konnten, ausnahmslos positiv auf Tuberkulin.

8. Die Hälfte dieser Fälle zeigte röntgenologisch ausgesprochene schwere Veränderungen, die Hälfte deutliche Veränderungen geringeren Grades, meist im Hilusgebiet.

9. Das Erythema nodosum steht in sehr engem Zusammenhang mit Tuberkulose. Es tritt bei Schwankungen der tuberkulösen Allergie, meist beim Anstieg derselben nach der Erstinfektion, im allgemeinen dann auf, wenn ein auslösendes oder begünstigendes Moment, wie in unsern Fällen, die Angina hinzukommt.

Literaturverzeichnis.

Appert, Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1890**. — *Arborelius*, Acta med. scand. (Stockh.) **66**; **68**. — *Beeg*, Brit. J. Childr. Dis. **29**. Zit. nach Ref. in Arch. Kinderheilk. **98**. — *Bernhard, L.*, et *S. Paraf*, Ann. Méd. **25**. — *Boddin*, Mschr. Kinderheilk. **43**. — *Bode*, Jb. Kinderheilk. **128**. — *Brian*, Dtsch. Arch. klin. Med. **1911**. — *Carlborg*, Acta paediatr. (Stockh.) **8**. — *Chauffard* et *Girard*, Le Monde méd. **33**. — *Collis*, Quart. J. Med. **1**. — *Comby*, Arch. Méd. Enf. **26**. — *Dietl*, Beitr. Klin. Tbk. **25** und Med. Klin. **1923**. — *Drösler*, Mschr. Kinderheilk. **43**. — *Ernberg*, Jb. Kinderheilk. **95**. — *Faerber* u. *Boddin*, Jb. Kinderheilk. **106**. — *Feer*, Schweiz. med. Wschr. **1906**. — *Fornara*, Riv. Clin. pediatr. **29** und Rev. franç. Pédiatr. **6**. — *Garnier* et *Bordet*, Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1929**. — *Gendron*, Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1920** u. **1931**. — *Giertsen*, Med. Rev. **48**; zit. nach Zbl. Tbkforsch. — *Göttche*, Mschr. Kinderheilk. **55**. — *Gutowsky*, Z. Kinderheilk. **22**. — *Hamburger*, Münch. med. Wschr. **1923** und Beitr. Klin. Tbk. **17**. — *Hamburger* u. *Müllegger*, Wien. klin. Wschr. **1919**. — *Hambro*, Acta tbc. scand. (Köbenh.) **3**. — *Hegler*, Erg. inn. Med. **12**. — *Heimbeck*, Norsk Mag. Laegevidensk. **90**; zit. nach Zbl. Tbk.forsch. — *Hess* u. *Bermann*, Med. Clin. N. Amer. **12**. — *Hildebrandt*, Münch. med. Wschr. **1907**. — *Hoffmann*, Dtsch. med. Wschr. **1914**. — *Ickert*, Z. Tbk. **57**. — *Johannsen*, Jb. Kinderheilk. **131**. — *Joynt*, Brit. med. J. **1911**. — *Jundell*, Acta paediatr. (Stockh.) **14**. — *Keller* u. *Moro*, Handbuch Pfaundler-Schlossmann **2**. — *Kleinschmidt*, Mschr. Kinderheilk. **13**. — *Koch*, Z. Kinderheilk. **13**, 39, 47. — *Koike*, Okayama-Igakkai-Zasshi (jap.) **41**; zit. nach Zbl. Tbk.forsch. — *Kren*, Wien. klin. Wschr. **1931**. — *Kundratitz*, Jb. Kinderheilk. **113**. — *Landau*, Acta paediatr. (Stockh.) **6** und Münch. med. Wschr. **1930**. — *Landouzy*, Presse méd. **21**. — *Leichtentritt*, Handbuch Pfaundler-Schlossmann **2**. — *Levin*, Beitr. Klin. Tbk. **72**. — *Lundius*, Acta tbc. scand. (Köbenh.) **4**. — *Magni*, zit. nach *Hess* u. *Bermann*. — *Magnusson*, Beitr. Klin. Tbk. **68**. — *Massini*, Schweiz. med. Wschr. **1927**. — *Medin*, zit. nach *Wallgren*. — *Moon* u. *Strauss*, Arch. of Dermat. **26**. — *Moritz*, Arch. Kinderheilk. **48** u. **93**. — *Moro*, Münch. med. Wschr. **1913**. — *Orosz*, Beitr. Klin. Tbk. **79**. — *Paisseau*, *Oumansky* et *Ducas*, Bull. Soc. Pédiatr. Paris **28**. — *Perger*, Med. Klin. **1932**. — *Peyrer*, Beitr. Klin. Tbk. **47**; **48**; **51**; **53**. — *Pollak*, Wien. klin. Wschr. **1912**. — *Prag*, Acta paediatr. (Stockh.) **14**. — *Rachid*, Presse méd. **1926**. — *Ramos Fern*, Arch. españ. Pediatr. **16**; zit. nach Zbl. Kinderheilk. — *Rinßertz*, Acta paediatr.

(Stockh.) **9**. — *Roberts*, zit. nach *J. O. Symes*. — *Rosenow*, zit. nach *Hess* u. *Bermann*. — *Samek* u. *Fischer*, Arch. f. Dermat. **158**. — *Saxl*, Arch. Kinderheilk. **92**. — *Schlossmann*, Z. Kinderheilk. **39**. — *Stamm*, Mschr. Kinderheilk. **48**. — *Stein*, Dermat. Wschr. **1928**. — *Symes, J. O.*, Brit. med. J. **1921** — Lancet **1929** — Tubercle **11**. — *Symes-Langford*, Brit. J. Childr. Dis. **4**. — *Tachau*, Handbuch Jadassohn. — *Unverricht*, Berl. klin. Wschr. **1920**. — *Ustvedt*, Beitr. Klin. Tbk. **81**. — *Uffelmann*, Dtsch. Arch. klin. Med. **10** u. **18**. — *Vetlesen*, zit. nach *Arborelius*. — *Wallgren*, Acta paediatr. (Stockh.) **2**; **5**; **13** — Beitr. Klin. Tbk. **53** u. **57** — Z. Kinderheilk. **43** — Jb. Kinderheilk. **117** — Amer. J. Dis. Childr. **36** u. **41** — Handbuch der Kindertuberkulose von Engel-Pirquet. — *Wiborg*, Norsk Mag. Laegevidensk. **89**; zit. nach Zbl. Tbk.forsch.

Cronberg i. T., Landeskinderheilstätte Mammolshöhe.

BOSTON MEDICAL
MAR 5 1963
LIBRARY

(Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Königsberg i. Pr. — Leiter: Professor Dr. *W. Stoeltzner*.)

Über kombinierte Behandlung der kindlichen Anämien[1].

Von

Gerhard Hantschmann.

(*Eingegangen am 2. März 1933.*)

Die Behandlung der Anämien des Kindesalters ist im Laufe der letzten 3 Jahrzehnte in der pädiatrischen Literatur recht lebhaft erörtert worden. Das deutet schon auf die Wichtigkeit dieser Erkrankung hin. Es ist aber auch daraus zu schließen, daß die therapeutischen Erfolge bisher keine allgemeinen und überzeugenden gewesen sind. Trotzdem das Eisen das souveräne Mittel in der Anämiebehandlung geworden ist, sind doch die Fälle nicht selten, in denen es versagt, und zwar gerade in den Fällen, die mit sehr niedrigem Hämoglobingehalt oder mit sehr niedriger Erythrocytenzahl in die Klinik eingeliefert werden. Es ist daher der Versuch verständlich, es zu ersetzen oder mit anderen therapeutischen Methoden zu kombinieren. Auf die letztere Art und Weise konnte man hoffen, die therapeutische Wirkung zu potenzieren. Ob dies bei der in den letzten 3 Jahren an der Königsberger Universitäts-Kinderklinik durchgeführten kombinierten Therapie mit hohen Eisengaben, Leberpräparaten und Bluttransfusionen gegenüber den Vorjahren der Fall ist, soll im folgenden erörtert werden.

Zunächst beschäftigt uns die Frage, in welcher Form und in welcher Dosierung das Eisen am zweckmäßigsten gereicht wird. Für die praktische Anwendung des Eisens dürfte es ohne Belang sein, ob es lediglich den bei der Anämie bestehenden Eisenmangel ausgleicht, oder ob es außerdem noch einen Reiz auf das Knochenmark ausübt. Uns kommt es darauf an, das Eisen in einer Form zuzuführen, die eine genügende Resorption von Darm aus und eine gute Verwertbarkeit für den Organismus gewährleistet. Als grundlegend dürften wohl in diesem Sinne die Versuche *Heubners* anzusehen sein, der bei Hunden benachbarte Darmschlingen unterband und nach Injektion verschiedener Eisensalze in dieselben die Resorption der einzelnen Stoffe feststellte. Seinem

[1] Gekrönte Preisarbeit der Medizinischen Fakultät der Universität Königsberg (Pr.) für das Jahr 1932.

Resultat, daß die anorganischen Ferroverbindungen sowie die Formen des Eisens, die sich im Magen zu Ferrochlorid verbinden, also Ferrum reductum, am besten resorbiert wurden, entsprachen die klinischen Erfahrungen anderer Autoren, die dieser Form des Eisens auch den besten therapeutischen Erfolg zuschrieben. Diese Ansicht ist auch späterhin in der Literatur immer wieder vertreten worden. *Seyderhelm* empfiehlt Ferrum reductum und ebenso *Landé*, *Lehndorff* u. a. Auch an der Königsberger Universitäts-Kinderklinik hat sich das Eisen als Ferrum reductum bestens bewährt und wird in Form der gern genommenen „Feomettae" gereicht. In der Frage der Dosierung hat sich wohl allgemein die Meinung durchgesetzt, daß eine hohe Dosierung einen guten Erfolg gewährleistet. Wenn auch *Lichtenstein* nachweist, daß bei Darreichung großer Eisenmengen über 96% davon im Stuhl ausgeschieden werden, so hat sich doch die Anwendung größerer Mengen klinisch bewährt. Zwar ist die Umsetzung des gereichten Eisens in das wirksame Ferrochlorid von der Salzsäurekonzentration im Magen abhängig, jedoch spielt die Menge des Eisens insofern eine wichtige Rolle, als bei einem Eisenüberschuß eine erhöhte Umsetzung in Ferrochlorid erfolgt. *Fritsch* und *Reimann* fanden, daß um so mehr Eisen in einer Zeiteinheit umgesetzt wird, je größer der Überschuß davon ist. *Seyderhelm* empfiehlt 0,1—1,0 Ferrum reductum 3mal täglich, *Landé* 1,0—2,5 pro Tag, *Lindberg* 1—3 g pro Tag. An der Königsberger Universitäts-Kinderklinik sind in den Jahren 1925—1928 gewöhnlich Eisengaben von 0,3—0,6 pro Tag gereicht worden, während in den letzten 3 Jahren auch durch geringere Dosen, wie etwa 0,1—0,2, kein geringerer Erfolg erzielt wurde. Aus dem reichlichen Material von 135 Anämiefällen der letzten 7 Jahre seien einige Fälle einer reinen Eisenbehandlung angeführt.

Alimentäre Anämie:

Hans R., 13 Monate alt. Rechtzeitig normal geboren, 6 Wochen an der Brust ernährt, dann Halbmilch mit Wasser, später Halbmilch mit Haferschleim, zuletzt Vollmilch $1^1/_2$ l pro Tag. Gelegentlich Obst. Bisher stets gesund. *Befund:* Ausreichender Ernährungszustand, Turgor gut, Haut blaß, wachsgelb. Auf dem Kopf etwas Seborrhöe. Skelet: Leichter Rosenkranz. Lungen und Herz o. B.; Leber und Milz nicht palpabel. Rachen o. B. 29. VIII. Blutbild: Hb. 34%, Erythr. 3,56 Millionen; Leukocyten 11000.

Bas.	Eos.	Myel.	J.	Stab.	Segm.	Lymph.	Mono.	Ges.
0	6	0	0	3	42	46	3	100

2 Normoblasten auf 100 Leukocyten. — Ordo: 3×2 Tabletten Feomettae. — 8. IX. Hb. 40%. — 12. IX. Hb. 45%; Erythr. 4,1 Millionen; keine Normoblasten. — 15. IX. Hb. 48%, gute Gewichtszunahme. — 25. IX. Hb. 50%. — 3. X. Hb. 65%.

Postinfektiöse Anämie:

Herbert N., $3^1/_2$ Jahre alt. Rechtzeitig normal geboren mit 2250 g Geburtsgewicht. Anfangs Brustnahrung, dann $^1/_3$ Milch mit $^2/_3$ Wasser, später

mehr Milch. Schlecht gediehen und stets zurückgeblieben. Zähne mit 7 Monaten. Laufen gelernt nach dem 2. Jahr. Häufig Durchfälle und Erbrechen. Seit 3 Monaten Husten und Nachtschweiße. Kind war früher oft mit einem Tbc.-Leidenden zusammen. — *Befund:* Klein, schwächlich, sehr schlechter Ernährungszustand. Haut gelblich, blaß. Turgor herabgesetzt. Am Hals vergrößerte Lymphknoten. Über den unteren Partien der rechten Lunge geringe Schallverkürzung. Atemgeräusch beiderseits paravertebral unrein, sonst vesiculär. Herz o. B. Leber 2 Querfinger unterhalb des rechten Rippenbogens, Milz nicht palpabel. Röntgenologisch: Beiderseits verstärkte Hilustzeichnung, sonst o. B. — Pirquet negativ. 25. VI. *Blutbild:* Hb. 38%, Erythrocyten 3,79 Millionen, Leukocyten 3600. 3 Stab., 29 Segm., 3 Mast., 32 große, 33 kleine Lymph., 1 Normoblast auf 100 Leukocyten. Geringe Poikilocytose. — Ordo: 6 Tabletten Feomettae pro die. — 6. VII. Hb. 45%, Erythroc. 3,24 Millionen, Leukocyten 2800.

Bas.	Eos.	Myel.	J.	Stab.	Segm.	Lymph.	Mono.	Ges.
1	2	0	0	1	29	63	4	100

Keine Normoblasten, keine Poikilocytose. Sehr guter Gewichtsanstieg. — 17. VIII. Hb. 49%.

Bas.	Eos.	Myel.	J.	Stab.	Segm.	Lymph.	Mono.	Ges.
0	1	0	0	4	67	28	0	100

27. VII. Hb. 52%. — 12. VIII. Hb. 68%, Erythr. 4,3 Millionen, Leukocyten 4650. Stab. 1, Segm. 53, Lymph. 45, Mono. 1.

Jacksch-Hayemsche Anämie:

Hans Sch., $7^1/_2$ Monate alt. 3 Wochen zu früh geboren. $1^1/_2$ kg Geburtsgewicht. 40 cm lang. 2 Monate lang nur Brustnahrung. Dann Zufütterung von $^1/_4$ Milch, später $^1/_3$ und $^1/_2$ Milch, jetzt Vollmilch, 6mal etwa 160 g. Keine Beikost, kein Gemüse. Konnte schon sitzen, seit 1 Woche nicht mehr. Vor 3 Wochen Krämpfe, bis 4 Anfälle pro Tag. Seit 1 Woche Unruhe, Fieber, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme. Eltern und Geschwister gesund. *Befund:* Relativ guter Ernährungszustand. Auffallend blaß. Turgor gut. Starke Kraniotabes, deutlicher Rosenkranz. Epiphysenenden verdickt. Lungen und Herz o. B. Unterer Milzrand dicht unterhalb des Nabels fühlbar. Keine vergrößerten Lymphknoten. Rachen o. B. Serumphosphor 2,1 mg%.

24. XII. *Blutbild:* Hb. 25%, Erythr. 3,45 Millionen, Leukocyten 32800.

Bas.	Eos.	Myel.	J.	Stab.	Segm.	Lymph.	Mono.	Ges.
2	2	4		58		32	2	100

Poikilocytose, Anisocytose, Polychromasie. Ordo: 3 × 1 Tablette Feomettae pro die. — 8. I. Schwellung der Milz deutlich zurückgegangen. Hb. 33%, Erythr. 4,61 Millionen, Leukocyten 34100. Poly. 34%, Lymph. 60%, Mono. 3%, Eos. 1%, Übergangf. 2%. Keine Normoblasten. Keine Anisocytose, keine Poikilocytose. Polychromasie noch vorhanden.

24. I. Hb. 55%, Erythr. 4,04 Millionen.

Eine jetzt einsetzende Pneumonie verschleiert den weiteren Verlauf. Nach weiteren 50 Tagen als geheilt entlassen.

Trotz dieser Erfolge mit reiner Eisentherapie sind auch leider an der Königsberger Universitäts-Kinderklinik Fälle zu verzeichnen, bei denen diese fehlschlägt. Es handelt sich dabei nicht nur um aplastische Anämie, sondern auch bei schweren Fällen von Jacksch-Hayemscher Anämie hat die reine Eisentherapie der früheren Jahre bisweilen ver-

sagt. Dasselbe gilt auch von der häufig angewandten Eisen-Arsentherapie. Dieser Umstand macht es erklärlich, daß man nach Einführung der Lebertherapie in die Anämiebehandlung versuchte, diese auch bei den Anämien des Kindesalters anzuwenden. Schon viele Jahre bevor *Minot* und *Murphy* über ihre Erfolge mit Leber bei Anaemia perniciosa berichteten, wurde an der Czernyschen Kinderklinik Leber an anämische Kleinkinder verfüttert, ohne daß es Allgemeingut der Pädiatrie wurde, zumal hierüber zunächst keine Veröffentlichungen erschienen. Erst nachdem sich die Lebertherapie eine führende Stellung in der Behandlung der perniziösen Anämie gesichert hatte, wurde von pädiatrischer Seite versucht, sie auch für die Anämien des Kindesalters nutzbar zu machen. *Tuscherer* hatte dabei einen 100proz. Erfolg zu verzeichnen, wobei man allerdings beachten muß, daß es sich bei seiner Veröffentlichung um nicht zu schwere Fälle handelt. *Oscar Herz* berichtet über 15 Fälle, bei denen nur ein Versager war. Desgleichen verzeichnet *Ligum* einen vollen Erfolg. Auch *Langstein* ist „von der Vorzüglichkeit der Leberzufuhr bei schweren Anämien des Kindesalters überzeugt". In der Folgezeit mehren sich die Berichte über geringere Erfolge, so bei *Vasile*, *Faber*, der nur in 60% der Fälle Besserung erzielte, und *Griffith*, der nur in 33% Besserung aufzuweisen hat. Daß an der Königsberger Universitäts-Kinderklinik mit der Leberbehandlung recht günstige Erfolge erzielt wurden, berichtete bereits *Rau*. Kurz nach Verbreitung der Lebertherapie tauchte in der pädiatrischen Literatur der Wunsch auf, die Leber nicht als solche reichen zu müssen. Durchfälle, Appetitlosigkeit und ein aashafter Gestank der Stühle, der nach *Langstein* „auf abnorme Fäulnisvorgänge hinweist", zeigten sich häufig als unliebsame Folgen der Verfütterung von Leber in Substanz. *O. Herz* empfiehlt statt dessen Merksches Leberpulver und lehnt Leberextrakte ab. Trotzdem hat sich an der Königsberger Universitäts-Kinderklinik, wie auch *Rau* berichtet, der Leberextrakt als Hepatrat bestens bewährt, in der Dosierung von 2—5 Teelöffeln pro Tag für Säuglinge, 2—5 Kinderlöffel für Kleinkinder und ebensoviel Eßlöffel für größere Kinder. Störungen von seiten des Magen-Darmtraktes und auch anderweitige Störungen wurden als Folge nicht beobachtet. An der Königsberger Universitäts-Kinderklinik ist jedoch das Hepatrat fast nur in Kombination mit Eisen gereicht worden. Es ist daher der therapeutische Erfolg entsprechend vorsichtig zu beurteilen. Der einzige Fall, der nur mit Hepatrat behandelt wurde, sei hier geschildert. Es handelt sich um eine leichte postinfektiöse Anämie.

Erwin R., 3 Jahre alt. Rechtzeitig normal geboren mit 3250 g Geburtsgewicht. 4 Wochen lang Brustnahrung, dann Vollmilch mit Zusätzen. Mit 4 Monaten Brei und Gemüse. Mit 1 Jahr bekam er Zähne, lernte laufen und sprechen. Mit $^1/_2$ Jahr hatte Patient Rachitis. Seit 1 Jahr beiderseitige Otorrhöe. Vor 4 Tagen er-

krankte Patient an Pneumonie. *Befund:* Mäßiger Ernährungszustand, schlechter Hautturgor, schlechter Muskeltonus. Keine vergrößerten Lymphknoten. Knorpel-Knochengrenze am Thorax verdickt. Über der linken Lunge Schallverkürzung und Bronchialatmen. Rechte Lunge und Herz o. B. Leber und Milz nicht palpabel. Rachen gerötet, Tonsillen vergrößert. Otitis media purulenta links.

28. XII. *Blutbild:* Hb. 60%, Erythr. 4,0 Millionen, Leukocyten 17900. — 1. I. Lytischer Temperaturabfall. — 4. I. Ordo: 3 × 1 Teelöffel Hepatrat pro Tag. — 8. I. Furunkel am Gesäß incidiert. Fortgesetzte Otorrhöe links. — 21. I. Masern. — 26. I. Abgefiebert. — 6. II. Hb. 74%, Erythr. 4,5 Millionen, Leukocyten 8800.

Da in allen andern Fällen, die mit Leber behandelt wurden, wie bereits erwähnt, gleichzeitig Eisen gereicht wurde, sollen diese Fälle weiter unten, bei Besprechung der kombinierten Therapie, Erwähnung finden.

Seit 1919 *Harriehausen* und fast gleichzeitig *Halbertsma* und *Gorter* die Bluttransfusion in die Behandlung der Anämien des Kindesalters eingeführt haben, hat sich diese, wie in der Literatur allgemein bestätigt wird, glänzend bewährt. *Ashby* bewies das Überleben der infundierten Erythrocyten in der Blutbahn des Empfängers. So konnte man die Bluttransfusion als Substitutionstherapie bezeichnen, zumal ja auch auf jeden Fall dem Organismus Erythrocytenbausteine zugeführt werden. Nachdem es fernerhin *Lichtwitz* gelang zu beweisen, daß auf eine Bluttransfusion auch eine vermehrte Neubildung von Erythrocyten erfolgt, können wir auch nach *Peric* von einem Knochenmarksreiz sprechen. Der Wunsch diesen zu erzielen und gleichzeitig Erythrocytenbaustoffe zuzuführen, hat wohl zu dem Versuch Anlaß gegeben, Blut in kleinen Mengen intramuskulär nach *Schelble* oder subcutan nach *Halbertsma* zu applizieren. Wenn auch *Opitz, Aurnhammer* und andere dieser Methode einen Erfolg zuschreiben, so wird sie doch von andern Autoren abgelehnt, so von *Lucas, Kleinschmidt* u. a. Auch *Schelble* und *Opitz* berichten, daß bei der extravasalen Blutzufuhr der Hämoglobingehalt mit dem Anstieg der Erythrocytenzahl nicht Schritt hält und sich daher ein Mißverhältnis zwischen diesen beiden Werten ergibt. Von 4 bei uns gemachten Versuchen von wiederholter intramuskulärer Blutzufuhr in kleinen Mengen kann leider nur ein Fall hier angeführt werden, da 2 andere Fälle gleichzeitig mit Eisen und Hepatrat behandelt wurden und bei dem letzten eine Hämophilie mit fortgesetzten Blutungen die Beeinflussung des Blutbildes verschleierte.

Paul P., $4^1/_2$ Monate alt. Als zweiter Zwilling rechtzeitig durch Sectio caesarea geboren, mit 2200 g Geburtsgewicht. 5 Tage lang mit der Sonde ernährt, dann 3 Monate lang Brustnahrung, mit Zufütterung von Halbmilch. Später Buttermehlnahrung, insgesamt etwa 500 g pro Tag. Vor 8 Tagen trat Durchfall auf, der auf Darreichung von Haferschleim mit Nährzucker aufhörte. Kind trinkt sehr schlecht. Der Zwillingsbruder ist gesund und doppelt so schwer. Eltern gesund. — *Befund:* Sehr schlechter Ernährungszustand. Haut grau-blaß. Erbsengroße Lymphknoten hinter dem Kopfnicker. Skelet o. B. Lungen und Herz o. B. Leber und Milz nicht palpabel. Rachen und Tonsillen o. B.

15. II. *Blutbild:* Hb. 25%, Erythr. 2,5 Millionen, Leukocyten 4800.

Bas.	Eos.	Myel.	J.	Stab.	Segm.	Lymph.	Mono.	Ges.
0	1	0	1	6	27	56	9	100

Ordo: 5 ccm Blut intramuskulär. Ernährung: 600 g Frauenmilch mit Plasmon. — 17. II. 5 ccm Blut intramuskulär. — 19. II. Hb. 20%, Erythr. 2,7 Millionen, Leukocyten 7400.

Bas.	Eos.	Myel.	J.	Stab.	Segm.	Lymph.	Mono.	Ges.
0	0	0	1	10	28	59	2	100

Daraufhin Verordnung von 1 × 0,05 Ferrum reductum pro die. — Nach 56 Tagen Hb. 55%, Erythr. 3,9 Millionen, Leukocyten 6300.

Später ist die extravasale Blutzufuhr als Anämiebehandlung an der Königsberger Universitäts-Kinderklinik, wie wohl auch andererorts wieder verlassen worden. Die intraperitoneale Blutzufuhr, die in der Literatur sehr verschieden beurteilt wird, indem *Opitz* und *Metis* von einer raschen Resorption des Blutes sprechen, dagegen *Keller*, *Rosenbaum* u. a. noch 8 Tage nach der Infusion erhebliche Blutmengen in der Bauchhöhle fanden, hat bei uns nie Anwendung gefunden. Wenn *Goebel* in seiner Arbeit über die Bluttransfusionen beim Säugling und Kleinkind von der intravasalen Blutzufuhr sagt: „Die Methode bedeutet einen Fortschritt, weil sie nicht nur die Behandlungsdauer beträchtlich verkürzt, sondern auch die Patienten innerhalb einer halben Stunde aus einem Zustand schwerster Lebensgefahr dauernd herauszubringen imstande ist", so schildert er damit das Wesen der Transfusionsbehandlung. Dementsprechend ist auch an der Königsberger Universitäts-Kinderklinik stets die intravasale Bluttransfusion angewandt worden, und zwar, wie auch *Stransky* empfiehlt, als ein- oder zweimalige größere Blutzufuhr, durch die der Patient aus dem schwersten Zustand der Gefahr gebracht wird, und nur bei erneutem Absinken der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte wird sie wiederholt. Als Beispiel sei ein Fall von postinfektiöser Anämie angeführt:

Hans M., $1^1/_2$ Jahr alt. Rechtzeitig normal geboren mit 4,75 kg Geburtsgewicht. Erhielt nur wenige Wochen Brustnahrung, dann ein Gemisch von $^1/_4$ Milch und $^3/_4$ Haferschleim 6 Monate lang. Nachher Brei, Gemüse und allmählicher Übergang zu gemischter Kost. Seit dem 8. Monat leidet das Kind an Bronchialkatarrh mit dauerndem Husten. Mit $1^1/_4$ Jahren machte es Masern durch. Seit 8 Tagen hat das Kind stärkeren Husten, Fieber und Schnupfen. *Befund.* Guter Ernährungszustand, sehr blaß, Skelet o. B. Keine Lymphdrüsenschwellungen. Über den hinteren Partien beider Lungen Klopfschall gedämpft, verstreutes Bronchialatmen und mittelblasige, klingende Rasselgeräusche. Herz o. B. Leber und Milz nicht palpabel. Tonsillen vergrößert, gerötet. Temperatur 40,2°. — Pneumonie, Otitis, schleimig durchfällige Stühle.

Nach Besserung und Abklingen des Fiebers:

1. IX. Blutbild: Hb. 40%, Erythr. 2,25 Millionen, Leukocyten 13000.

Bas.	Eos.	Myel.	J.	Stab.	Segm.	Lymph.	Mono.	Ges.
2	5	5	4	9	27	34	14	100

Ordo: Bluttransfusion, 160 ccm Blut vom Vater in die Armvene. — 13. IX. 2. Bluttransfusion, 230 ccm Blut in die Armvene. — 17. IX. Hb. 70%, Erythr. 4,25 Millionen, Leukocyten 15000.

Bas.	Eos.	Myel.	J.	Stab.	Segm.	Lymph.	Mono.	Ges.
0	2	1	9	22	34	11	21	100

Bis zur Entlassung nach weiteren 14 Tagen bleibt der Hämoglobingehalt und die Zahl der Erythrocyten auf der gleichen Höhe.

Leider hat auch die Bluttransfusion, wenn sie ohne Unterstützung durch andere Mittel angewandt wurde, nicht immer denselben guten Erfolg gehabt. Wie schon eingangs erwähnt, führte dieses bisweilige Versagen der Behandlung mit einzelnen Mitteln zu dem Versuch, die Behandlungsmethoden in verschiedener Kombination anzuwenden. Wie bereits *Rau* darlegte, sahen wir Fälle, bei denen der Blutstatus bei einer Behandlung mit einer der drei erwähnten Behandlungsmethoden unverändert blieb, während nach Hinzufügen einer weiteren Methode ein rascher Erfolg zu verzeichnen war. So bewährte sich am besten in den leichteren Anämiefällen die Kombination von Eisen- und Leberbehandlung. Folgende Tabelle zeigt eine Gegenüberstellung der Fälle, die nur mit

Tabelle 1.

Nur mit Eisen oder Eisen-Arsen behandelte Fälle					Mit Eisen und Hepatrat behandelte Fälle				
Name	Vor der Behandlung		Nach der Entlassung		Name	Vor der Behandlung		Nach der Entlassung	
	Hb in % Sahli	Mill. Erythr.	Hb in % Sahli	Mill. Erythr.		Hb in % Sahli	Mill. Erythr.	Hb in % Sahli	Mill. Erythr.
A. L. . .	16	2,76	30	3,98	H. G. . .	18	2,0	60	3,5
E. P. . .	25	2,74	67	—	J. V. . .	22	3,8	82	5,4
H. Sch. .	25	3,48	55	4,0	F. E. . .	32	1,8	70	4,0
G. Ho. .	30	2,5	42	3,4	K. M. . .	33	3,6	49	3,4
E. M. . .	30	2,48	36	3,38	U. G. . .	35	3,29	56	4,2
M. R. . .	32	5,3	48	—	P. G. . .	35	3,1	70	4,5
W. L. . .	34	1,4	60	2,6	E. A. . .	36	3,8	60	3,9
H. R. . .	34	3,56	65	4,1	H. B. . .	38	2,2	70	4,0
H. H. . .	35	2,0	65	4,6	E. V. . .	38	4,5	38	4,3
H. F. . .	35	3,15	45	3,6	R. B. . .	40	3,6	55	3,7
O. L. . .	36	3,65	50	4,0	I. B.. . .	40	4,0	70	4,4
H. G. . .	37	3,7	53	3,83	G. K. . .	40	2,86	70	4,2
M. Sch. .	38	3,67	61	—	K. W. . .	41	4,6	62	4,9
H. N. . .	38	3,79	68	4,29	A. T. . .	42	4,1	72	4,5
E. S. . .	40	—	52	—	H. Bl. . .	43	4,0	60	4,3
H. K. . .	41	4,15	47	4,23	G. Sch. .	44	3,9	54	4,0
G. P. . .	42	4,02	33	—	H. Be. . .	44	3,8	62	4,1
J. K. . .	42	2,4	62	4,0	R. Sch. .	44	2,4	62	4,0
J. R. . .	42	4,6	80	4,7	G. R. . .	45	3,2	58	3,7
W. B. . .	43	3,1	40	—	L. B. . .	45	2,4	60	3,3
E. Sz. . .	45	2,5	62	4,0	H. T. . .	45	3,6	60	3,7
					M. D. . .	45	2,4	60	3,7

Eisen oder mit Eisen und Arsen und derjenigen Fälle, die mit Eisen und Hepatrat behandelt wurden, und zwar sind sämtliche Fälle der letzten 7 Jahre berücksichtigt, die mit einem Hämoglobingehalt von 45% Sahli oder weniger zur Behandlung kamen, und bei denen eine andere Anämiebehandlung, insbesondere Bluttransfusionen, nicht angewandt wurde.

Ein Blick auf die Tabelle zeigt schon die Überlegenheit der kombinierten Eisen-Lebertherapie über die ausschließliche Eisen- und Eisen-Arsenbehandlung. Noch deutlicher wird der Unterschied, wenn man berücksichtigt, daß in den letzten Jahren, in denen die Eisen-Lebertherapie durchgeführt wurde, bei schweren Anämiefällen auch gleichzeitig Bluttransfusionen gemacht wurden, was in den Jahren der Eisen- und Eisen-Arsentherapie nicht so ausgiebig geschehen ist. Da diese Fälle, wie schon erwähnt, in obiger Tabelle nicht angeführt sind, ergibt sich daraus eine Verschiebung des Bildes zuungunsten der neuen Therapie, da eine große Reihe erfolgreicher Fälle nicht berücksichtigt wurden. Daher ist es berechtigt, eine noch größere Überlegenheit der kombinierten Eisen-Leberbehandlung anzunehmen, als aus der Tabelle hervorgeht. Wenn man die kombinierte Eisen-Lebertherapie in bezug auf die Schnelligkeit ihrer Wirkungsweise hin mit der Eisen- und Eisen-Arsentherapie vergleicht, dann ergibt sich folgendes Bild:

Tabelle 2. Steigerung von HB-Gehalt und Erythrocytenzahl in etwa 30 Tagen.

Nur mit Eisen oder Eisen und Arsen behandelte Fälle			Mit Eisen und Hepatrat behandelte Fälle		
Name	Steigerung des Hb um % Sahli	Steigerung der Erythrocytenzahl um Mill.	Name	Steigerung des Hb um % Sahli	Steigerung der Erythrozytenzahl um Mill.
U. H. . .	30	2,6	H. G. . .	42	1,5
H. Sch. .	30	0,6	P. G. . .	35	1,4
W. L. . .	26	1,2	F. E. . .	34	1,8
J. K. . .	20	1,6	I. B. . .	30	0,4
E. Sz. . .	17	1,5	G. K. . .	25	1,1
E. P. . .	17	—	J. V. . .	24	0,4
H. R. . .	16	0,5	R. Sch. .	18	1,6
J. R. . .	16	0,3	A. T. . .	18	0,4
H. G. . .	16	0,2	H. B. . .	17	1,1
O. L. . .	14	0,35	E. A. . .	17	0,1
H. N. . .	14	0,0	L. B. . .	15	0,9
H. G. . .	12	0,9	R. B. . .	15	0,0
H. F. . .	10	0,4	R. G. . .	13	0,5
M. R. . .	10	—	K. W. . .	11	0,0
A. L. . .	8	0,0	H. T. . .	10	0,2
E. M. . .	6	0,9	G. Sch. .	10	0,1
E. F. . .	3	0,9	H. Be. . .	6	0,2

Selbstverständlich mußten in dieser Tabelle alle diejenigen Fälle unberücksichtigt bleiben, bei denen eine in den ersten 30 Tagen noch

bestehende Infektion die Besserung der Anämie wesentlich beeinträchtigte. Trotzdem ist aus dieser Tabelle ersichtlich, daß die Wirkung der kombinierten Eisen-Lebertherapie früher einsetzt, als die der Eisentherapie. Beachtenswert ist aber die Tatsache, daß dies hauptsächlich in bezug auf den Hämoglobingehalt der Fall ist, während der aus Tab. 1 ersichtliche Anstieg der Erythrocytenzahl auch bei der neuen Therapie viel langsamer vor sich geht. Einige hier angeführte Fälle mögen die Wirkungsweise der kombinierten Eisen-Lebertherapie erläutern.

Dystrophie mit Hungerödem, Bronchitis, Cystitis.

Heinz B., $2^3/_4$ Jahre alt. Rechtzeitig normal geboren, mit 4,75 kg Geburtsgewicht. 3 Monate lang an der Brust ernährt, dann $^1/_2$ Milch mit $^1/_2$ Schleim und etwas Zucker. Vom 9. Monat ab $^3/_4$ Milch mit $^1/_4$ Schleim und Zucker. Von 1 Jahr ab gemischte Kost. Zähne mit 6 Monaten, Laufen gelernt mit 14 Monaten. Bis vor etwa 1 Jahr gesund, dann rapide abgemagert. Angeblich wurden Würmer festgestellt. *Befund:* Elender Allgemeinzustand. Leib aufgetrieben, Haut trocken, in Falten abhebbar, auffallend blaß. Fuß- und Handrücken ödematös geschwollen. Skelet: Starker Rosenkranz, Glockenthorax, Epiphysen verdickt. Lungen: Beiderseits verstreut feuchtes Rasseln. Herz o. B. Leber und Milz nicht palpabel. Doppelseitige Leistenhernie, Rachen o. B. Urin: Eiweiß +, Leukocyten +, Coli. 2. II. Blutbild: Hb. 38%, Erythr. 2,2 Millionen, Leukocyten 6500.

Bas.	Eos.	Myel.	J.	Stab.	Segm.	Lymph.	Mono.	Ges.
0	0	0	7	7	56	18	12	100

Auf 10 Leukocyten 1 Normoblast. Geringe Poikilocytose, Anisocytose, Polychromasie.

Ordo: 2 × 1 Kinderl. Hepatrat, 1 Tablette Feomettae, Insulin-Mastkur.

27. II. Hb. 55%, Erythr. 3,3 Millionen. Gute Gewichtszunahme.

11. III. Hb. 70%, Erythr. 4,0 Millionen. Keine Poikilocytose, keine Anisocytose, keine Polychromasie.

Pneumonie, sekundäre Anämie.

Paul G., 2 Jahre alt. Rechtzeitig normal geboren mit 4500 g Geburtsgewicht. 6 Monate lang an der Brust ernährt. Von der 3. Woche an Zufütterung von $^1/_3$ Milch, vom 4. Monat ab Zufütterung von Halbmilch. Vom 7. Monat ab nur Vollmilch. Jetzt gemischte Kost. Vor $^3/_4$ Jahren einige Tage lang an „Lungenkatarrh" krank gelegen. Vor 3 Wochen Masern durchgemacht. Seitdem Husten und Auswurf, bisweilen Fieber. Vor 5 Tagen Leibschmerzen und Erbrechen. *Befund:* Schlechter Ernährungszustand, Haut blaß, Skelet o. B. Einige leicht vergrößerte Lymphdrüsen am Hals. Rachen o. B. Lungen: Rechts Schallverkürzung und verschärftes Atemgeräusch, links o. B. Herz o. B. Leber überragt eben den Rippenbogen. Milz nicht palpabel. 12. VII. *Blutbild:* Hb. 35%, Erythr. 3,1 Mill., Leukocyten 10000.

Bas.	Eos.	Myel.	J.	Stab.	Segm.	Lymph.	Mono.	Ges.
0	1	0	0	8	65	23	3	100

Ordo: 1 Tablette Feomettae, 3mal 1 Teelöffel Hepatrat pro Tag. — 14. VII. Temperatur normal, Allgemeinbefinden gut. — 24. VII. Hb. 52%, Erythr. 3,8 Mill., Leukocyten 8400. Gute Gewichtszunahme. — 6. VIII. Hb. 63%, Erythr. 4,0 Mill., — 14. VIII. Hb. 70%, Erythr. 4,5 Millionen, Leukocyten 8300.

Anaemia pseudoleukaemica infantum.

Josef V., 13 Monate alt. Rechtzeitig durch Zangenentbindung geboren. 5 Wochen lang an der Brust ernährt, erhielt dann $^1/_2$ Milch mit $^1/_2$ Wasser, vom 3. Monat an $^1/_4$ Milch mit $^3/_4$ Wasser und Nährzucker, seit dem 4. Monat $^1/_2$ Milch mit $^1/_2$ Wasser und Nährzucker und Mondamin. Von 1 Jahr ab Grütze, Kartoffeln, Grieß, Fleisch. Mit 1 Jahr Zähne. Läuft noch nicht. Mit 3 Monaten Durchfall, sonst stets gesund. Kind schüttelt seit 3 Wochen den Kopf, schwitzt stark am Kopf und ist auffallend blaß. — *Befund:* Mäßiger Ernährungszustand. Spasmus nutans. Nystagmus rotatorius. Haut auffallend fahl blaß. Skelet: Mäßiger Rosenkranz, mäßige Epiphysenverdickungen, große Fontanelle 5 × 5 cm weit offen, deutlich vorspringende Stirnhöcker. Lungen und Herz o. B. Milz hart, 3 Querfinger unter dem linken Rippenbogen fühlbar. Leber nicht vergrößert. Rachen o. B. Serumphosphor 2,3 mg%. — 9. II. *Blutbild:* Hb. 22%, Erythr. 3,8 Millionen, Leukocyten 8600.

Bas.	Eos.	Myel.	J.	Stab.	Segm.	Lymph.	Mono.	Ges.
0	1	2	5	7	42	14	3	100

Auf 100 Leukocyten 1 Normoblast. — Polychromasie, Poikilocytose. — Ordo: 1 × 1 Tablette Feomettae, 5 × 1 Teelöffel Hepatrat pro Tag. — 15. II. Temperatur 38°, leichte Grippeinfektion.

19. II. Hb. 28%, Erythr. 3,6 Mill.
26. II. Hb. 33%, Erythr. 3,6 Mill.
5. III. Hb. 42%, Erythr. 3,7 Mill.
Serumphosphor 3,3 mg%.
11. III. Hb. 46%, Erythr. 4,2 Mill.
18. III. Hb. 51%, Erythr. 4,1 Mill.
26. III. Hb. 62%, Erythr. 5,0 Mill.
2. IV. Hb. 66%, Erythr. 5,0 Mill.
9. IV. Hb. 72%, Erythr. 5,4 Mill.
15. IV. Hb. 82%, Erythr. 5,4 Mill., Leukocyten 9100.

Bas.	Eos.	Myel.	J.	Stab.	Segm.	Lymph.	Mono.	Ges.
0	1	0	0	0	29	67	3	100

Keine Polychromasie, keine Poikilocytose.

Aus diesen angeführten Beispielen, besonders im Vergleich zu den ersten 4 Fällen, ist schon zu ersehen, daß die Wirkung der kombinierten Eisen-Lebertherapie so rasch und erfolgreich ist, wie wir sie bei der ausschließlichen Eisen- und Eisen-Arsenbehandlung nicht gesehen haben.

Trotz dieses guten Erfolges kann aber auf die Bluttransfusion bei den Anämien des Kindesalters doch nicht gänzlich verzichtet werden. Sie bleibt uns immer noch unentbehrlich in den Fällen, die infolge schwerster Anämie und eines schlechten Allgemeinzustandes eine sofortige Ergänzung ihrer Blutmenge nötig haben, sowie in den Fällen, deren Knochenmark infolge chronischer, Anämie bedingender Noxen in einen Zustand der Erschöpfung geraten ist, in dem unsere anderen Behandlungsmethoden versagen. Wenn ein Kind durch eine einmalige Bluttransfusion aus dem schlimmsten Stadium der Anämie herausgerissen ist, so genügt in der Folgezeit meist eine Weiterbehandlung mit Ferrum reductum und Hepatrat, um die Anämie gänzlich zum Schwinden zu bringen. Führt andererseits die kombinierte Eisen-Lebertherapie in einem Fall zu keinem Erfolge, so vermag oft eine Bluttransfusion einen völligen Umschwung herbeizuführen, so daß in

der Folgezeit bei einer Eisen-Leberbehandlung Hämoglobinmenge und Erythrocytenzahl rasch zur Norm ansteigen. Der folgende Fall zeigt, wie nach der sprunghaften Hebung von Hämoglobinmenge und Erythrocytenzahl durch eine Bluttransfusion in der Folge nur eine sehr langsame Besserung vorhanden ist, während nach Einführung von Eisen in die Therapie die normalen Werte in kurzer Zeit erreicht sind.

Anämie, Leukopenie.

Gerda K., $3^1/_2$ Jahre alt. Rechtzeitig normal geboren mit 4250 g Geburtsgewicht. 4 Monate an der Brust ernährt, dann Milch mit Zusätzen. Mit 6 Monaten Gemüse. Zähne mit 3 Monaten, Laufen mit 4 Monaten, Sprechen gelernt mit 2 Jahren. Hatte mit 6 Monaten einen Ausschlag im Gesicht, mit 9 Monaten eine Vereiterung am Knöchel. Seit einigen Wochen macht sich eine auffallende Blässe bemerkbar. Seit 1 Tag Fieber und Leibschmerzen. Vater lungenkrank.

Befund: Mäßiger Ernährungszustand, Haut sehr blaß. Skelet o. B. Lungen und Herz o. B. Leber und Milz nicht zu fühlen. Geringe Rötung des Rachens. Pirquet negativ. — 31. I. *Blutbild:* Hb. 30%, Erythr. 1,75 Millionen, Leukocyten 1900.

Bas.	Eos.	Myel.	J.	Stab.	Segm.	Lymph.	Mono.	Ges.
0	1	0	1	3	14	78	2	100

3. II. Bluttransfusion von 180 ccm Citratblut in die Vene. — 9. II. Hb. 47%, Erythr. 2,8 Millionen, Leukocyten 2500. — 21. II. Hb. 55%, Erythr. 2,9 Millionen, Leukocyten 2100.

Bas.	Eos.	Myel.	J.	Stab.	Segm.	Lymph.	Mono.	Ges.
0	1	0	0	4	23	70	2	100

27. II. Ordo: 1 Tablette Feomettae pro die. — 7. III. Hb. 75%, Erythr. 3,8 Millionen, Leukocyten 3700.

Bas.	Eos.	Myel.	J.	Stab.	Segm.	Lymph.	Mono.	Ges.
0	2	0	0	3	40	53	2	100

20. III. Hb. 80%, Erythr. 4,6 Millionen, Leukocyten 3750.

Bas.	Eos.	Myel.	J.	Stab.	Segm.	Lymph.	Mono.	Ges.
0	5	0	0	4	45	44	2	100

Der folgende Fall sei als Beispiel dafür angeführt, wie das Blutbild, das trotz einer Eisen-Leberbehandlung unbeeinflußt bleibt, plötzlich durch eine Bluttransfusion beeinflußt, innerhalb von 5 Wochen bei Fortsetzung der Eisen-Lebertherapie zum normalen Befund ansteigt.

Bronchopneumonie, sekundäre Anämie.

Herbert G., 14 Monate alt. Frühgeburt im 8. Monat, 3 Monate lang an der Brust ernährt, dann Kuhmilch mit Zusätzen. Jetzt 1 mal Gemüse, 4 mal 200 g Vollmilch mit Grieß pro Tag. Mit 5 Monaten in Behandlung wegen Bronchopneumonie. Mit 9 Monaten wegen Inguinalhernie operiert. Nach der Operation 3—4 Wochen lang Temperaturzacken. *Befund:* Leidlicher Ernährungszustand, Haut blaß, gelblich. Am Unterkiefer und in der Leistenbeuge leicht vergrößerte Lymphknoten. Skelet: Rosenkranz. Lunge: Links über der ganzen Lunge und rechts oben Schallverkürzung und Rasselgeräusche. Herz o. B., Leber und Milz nicht palpabel. Rachen o. B.

23. XI. *Blutbild:* Hb. 35%, Erythr. 4,0 Millionen, Leukocyten 23800.

Bas.	Eos.	Myel.	J.	Stab.	Segm.	Lymph.	Mono.	Ges.
0	0	0	8	13	46	29	4	100

29. XI. Temperatur lytisch abgefallen, bleibt weiterhin normal. Ordo: 1 Tablette Feomettae, 3mal 1 Teelöffel Hepatrat, ansteigend bis 3mal 4 Teelöffel pro Tag.

7. X. Hb. 35%.
18. X. Hb. 35%.
29. X. Hb. 36%.
2. XI. Bluttransfusion, 100 ccm Blut in die Vene.
7. XI. Hb. 42%, Erythr. 4,0 Mill.
13. XI. Hb. 49%, Erythr. 4,0 Mill.
19. XI. Hb. 59%, Erythr. 4,2 Mill.
25. XI. Hb. 67%, Erythr. 4,0 Mill.
1. XII. Temperatur 39°, Angina. Hb. 60%, Erythr. 4,0 Millionen.
6. XII. Hb. 70%, Erythr. 4,3 Mill.

Ein weiterer Fall möge demonstrieren, wie bei einer schwersten Anämie durch eine Bluttransfusion der gefahrdrohendste Zustand beseitigt wird und in der Folgezeit bei Darreichung von Eisen und Hepatrat die Hämoglobin- und Erythrocytenwerte rasch zur Norm ansteigen.

Frühgeburt, Rachitis, Anämie.

Hans-Dieter B., $9^1/_2$ Monate alt. Als Zwillingskind im 8. Monat geboren mit 2000 g Geburtsgewicht. $3^1/_2$ Monate lang an der Brust ernährt, dann $^2/_3$ Milch mit $^1/_3$ Schleim und Soxlethzucker. Mit 7 Monaten Durchfall, nachher häufig Erbrechen und Unruhe, Appetit schlecht. *Befund:* Elendes Kind, in schlechtem Ernährungszustand. Hautfarbe gelbweiß. Turgor herabgesetzt. Skelet: Kraniotabes, Rosenkranz, Epiphysenverdickungen. Lunge: Vereinzelt bronchitische Geräusche. Herz: Systolisches Geräusch über der Spitze. Leber und Milz nicht vergrößert. Rachen o. B. — 2. V. *Blutbild:* Hb. 15%, Erythr. 1,1 Millionen, Leukocyten 6500.

Bas.	Eos.	Myel.	J.	Stab.	Segm.	Lymph.	Mono.	Ges.
0	1	0	2	6	54	34	3	100

Auf 100 Leukocyten 2 Normoblasten und 2 Megaloblasten. Poikilocytose, geringe Anisocytose.

Ordo: 1 Tablette Feomettae, 5mal 1 Teelöffel Hepatrat, 1mal 2 mg Vigantol. Bluttransfusion: 90 ccm Blut in die Vene. — 16. V. Guter Gewichtsanstieg. Hb. 40%, Erythr. 2,7 Millionen, Leukocyten 6000.

Bas.	Eos.	Myel.	J.	Stab.	Segm.	Lymph.	Mono.	Ges.
0	1	0	1	2	48	45	3	100

Auf 100 Leukocyten 1 Normoblast und 1 Megaloblast. — 30. V. Hb. 58%, Erythr. 3,3 Millionen, Leukocyten 6300. — 27. V. Wiederholt schlechte Stühle. — 14. VI. Hb. 65%, Erythr. 3,6 Millionen, Leukocyten 4000. Noch etwas Anisocytose und Poikilocytose. — 27. VI. Hb. 70%, Erythr. 3,9 Millionen, Leukocyten 5500.

Bas.	Eos.	Myel.	J.	Stab.	Segm.	Lymph.	Mono.	Ges.
0	0	0	0	1	64	34	1	100

Keine Anisocytose, keine Poikilocytose.

Schon aus diesen letzten 3 Fällen ersieht man die günstige Wirkung der kombinierten Eisen-Leber-Bluttransfusionstherapie, selbst bei schwersten und hartnäckigsten Anämiefällen. Die Überlegenheit dieser

Tabelle 3.

1. Rubrik Nur mit Eisen oder Eisen und Arsen behandelte Fälle					2. Rubrik Mit Eisen und Hepatrat behandelte Fälle					3. Rubrik Mit Eisen, Hepatrat und Bluttransfusion behandelte Fälle				
Name	Vor der Behandl.		Nach der Behandl.		Name	Vor der Behandl.		Bei der Entlassung		Name	Vor der Behandl.		Bei der Entlassung	
	Hb % Sahli	Erythr. Mill.	Hb % Sahli	Erythr. Mill.		Hb % Sahli	Erythr. Mill.	Hb % Sahli	Erythr. Mill.		Hb % Sahli	Erythr. Mill.	Hb % Sahli	Erythr. Mill.
A. L. . .	16	2,76	30	3,98	H. G. . .	18	2,0	60	3,5	H. M. . .	12	1,46	60	4,5
E. P. . .	25	2,74	67	—	J. V. . .	22	3,8	82	5,4	H. Bu. .	15	1,1	70	3,9
H. Sch. .	25	3,48	55	4,0	—	—	—	—	—	G. W. . .	20	0,93	66	3,4
G. Ho. .	30	2,5	42	3,4	—	—	—	—	—	E. K. . .	20	1,64	40	2,1
E. M. . .	30	2,48	36	3,38	—	—	—	—	—	H. Kr. . .	25	1,1	73	4,0
M. R. . .	32	5,3	48	—	F. E. . .	32	1,8	70	4,0	G. Kr. . .	30	1,7	80	4,6
W. L. . .	34	1,4	60	2,6	K. M. . .	33	3,6	49	3,4	E. F. . .	30	1,3	70	3,6
H. R. . .	34	3,56	65	4,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
U. H. . .	35	2,0	65	4,6	P. G. . .	35	3,1	70	4,5	H. Ga. .	35	4,0	70	4,3
H. F. . .	35	3,15	45	3,6	U. G. . .	35	3,29	56	4,2	E. N. . .	35	—	60	4,8

Therapie über die andern Methoden geht aber am besten hervor aus einer Gegenüberstellung der entsprechenden Fälle, die auf verschiedene Weise behandelt wurden. In der nebenstehenden Tab. 3 sind alle diejenigen Fälle angeführt, die mit einem Hämoglobingehalt von 35% Sahli und weniger in die Königsberger Universitäts-Kinderklinik eingeliefert wurden und entweder nur mit Eisen, bzw. Eisen und Arsen, mit Eisen und Hepatrat oder mit Eisen, Hepatrat und Bluttransfusionen behandelt wurden.

Die Endresultate in den einzelnen Fällen sprechen für die Überlegenheit der kombinierten Eisen-Leber-Bluttransfusionstherapie. Wir müssen dabei beachten, daß die Anfangswerte in der 3. Rubrik der Tab. 3 bedeutend niedriger sind, als in den ersten beiden Rubriken. Demnach ist mit der letztgenannten Therapie der bessere Enderfolg in bedeutend schwereren Anämiefällen erreicht worden, als bei den andern Behandlungsweisen. Noch deutlicher kommt der Effekt der einzelnen Methoden zum Ausdruck, wenn man vergleicht, um wieviel Prozent Sahli die Hämoglobinmenge und um wieviel Millionen die Erythrocytenzahl in den

einzelnen Fällen im Laufe der Behandlung gesteigert wurden. Dies soll die Tab. 4 veranschaulichen.

Tabelle 4. Steigerung von Hämoglobinmenge und Erythrocytenzahl.

1. Rubrik Bei reiner Eisen- und Eisen-Arsenbehandlung			2. Rubrik Bei Behandlung mit Eisen und Hepatrat			3. Rubrik Bei Behandlung mit Eisen, Hepatrat und Bluttransfusion		
Name	Um % Sahli	Um Mill. Erythr.	Name	Um % Sahli	Um Mill. Erythr.	Name	Um % Sahli	Um Mill. Erythr.
E. P.	42	—	J. V.	60	1,6	H. Bu.	55	2,8
H. R.	31	0,54	H. G.	42	1,5	G. Kr.	50	2,85
U. H.	30	2,6	F. E.	38	2,2	H. M.	48	3,04
H. Sch.	30	0,56	P. G.	35	1,4	H. Kr.	48	3,9
W. L.	26	1,2	U. G.	21	1,09	G. W.	46	2,47
M. R.	16	—	K. M.	16	0,0	E. F.	40	2,3
A. L.	14	1,22	—	—	—	H. G.	35	0,3
G. H.	12	0,9	—	—	—	E. N.	25	—
H. F.	10	0,45	—	—	—	E. K.	20	0,46
E. M.	6	0,9	—	—	—	—	—	—

In dieser Tabelle, ebenso wie in Tab. 3 sind die 2. und 3. Rubrik der ersten gegenüberzustellen. Während in der 1. Rubrik die Anämiefälle aus den Jahren 1925—1928 aufgeführt sind, enthält die 2. und 3. Rubrik die entsprechenden Fälle der Jahre 1929—1931. Die Aufteilung in die 2. und 3. Rubrik ist schon durch die Indikationsstellung gegeben, indem in diesen Jahren die leichten Fälle mit Eisen und Hepatrat, die schweren außerdem mit Bluttransfusionen behandelt worden sind. Aus den Zahlen geht ohne weiteres die ganz erhebliche Überlegenheit der kombinierten Behandlung gegenüber der früher angewandten reinen Eisen- und Eisen-Arsentherapie hervor und unter Berücksichtigung der Schwere der Fälle auch eine Überlegenheit der Kombination mit Bluttransfusionen gegenüber der Eisen-Leberbehandlung.

Noch deutlicher spricht für die kombinierte Eisen-Leber-Bluttransfusionstherapie die Tatsache, daß ein Hämoglobinwert von 60 und mehr Prozent Sahli bei der Entlassung der Kinder in den Jahren 1925—1928 in 32%, in den Jahren 1929—1931 in 63% aller Fälle erreicht wurden. Aus obigen Ausführungen geht hervor, daß diese Verbesserung des therapeutischen Erfolges in den letzten 3 Jahren der kombinierten Therapie zuzuschreiben ist.

Im Anschluß an die Anämien sollen auch noch diejenigen andern Erkrankungen des hämopoetischen Apparats, die mit einer symptomatischen Anämie einhergehen, kurz Erwähnung finden. Bei 6 Fällen von lymphatischer Leukämie und Aleukämie konnte selbst durch die kombinierte Eisen-Leber-Bluttransfusionstherapie nur ein rasch vorüber-

gehender Erfolg erzielt werden. Das gleiche traurige Ergebnis ist auch bei der myeloischen Leukämie zu konstatieren. In einem Fall von Lymphogranulomatose gelang es bei Darreichung von Feometten und Hepatrat, den Hämoglobingehalt von 44 auf 70% Sahli zu steigern und die Erythrocytenzahl von 3,3 auf 3,9 Millionen, woraufhin das Kind der Chirurgischen Klinik zur Bestrahlung überwiesen werden konnte. Von zwei mit der kombinierten Therapie behandelten Fällen von Morbus maculosus Werlhofii gelang es in dem einen, recht hartnäckigen Fall, erst nach mehreren wiederholten Bluttransfusionen die Blutungen zum Verschwinden zu bringen, während in dem andern Falle ohne Bluttransfusionen nur mit Eisen-Leberbehandlung und Zuführung von Gelatine die Blutungen bald standen und der Hämoglobingehalt des Blutes im Laufe eines Monats von 18 auf 60% Sahli gesteigert wurde.

Zusammenfassung.

Die therapeutischen Erfolge bei schweren Anämien des Kindesalters sind an der Königsberger Universitäts-Kinderklinik in den Jahren 1929 bis 1931, in denen stets eine kombinierte Therapie von Eisengaben, Leberpräparaten und Bluttransfusionen durchgeführt wurde, gegenüber den Vorjahren 1925—1928 nachweisbar erheblich verbessert worden, was allein der kombinierten Therapie zugeschrieben werden kann. Durch diese Therapie ist es gelungen, die Heilungsdauer abzukürzen und bessere Endresultate zu erzielen. Bei Leukämien ist nur eine vorübergehende Besserung erreicht worden, während der Morbus Werlhof auf die kombinierte Therapie gut anzusprechen scheint.

Literaturverzeichnis.

Aschenheim, Münch. med. Wschr. **1910**, 24. — *Ashby*, J. of exper. Med. **1921**, 34. — *Bar* u. *Stransky*, Klinische Hämatologie des Kindesalters. Leipzig u. Wien 1928. — *Barkan*, Klin. Wschr. **1923**, 2. — *Benjamin*, Jb. Kinderheilk. **1922**, 28. — *Belonogowa*, Dtsch. Arch. klin. Med. **1928**, 162. — *Blühdorn*, Berl. klin. Wschr. **1919**, 8. — *Carrara*, Pediatria Riv. **1931**, 39. — *Faber*, Amer. J. Dis. Childr. **1928**, 36. — *Finkelstein*, Berl. klin. Wschr. **1911**, 48. — *Flesch* u. *Schloßberger*, Arch. Kinderheilk. **1906**, 43. — *Foote*, Arch. Americ. de Med. **1928**, 14. — *Goebel*, Z. Kinderheilk. **1925**, 39. — *Gorter* u. *Halbertsma*, Neederl. Mschr. Geneesk. **1920**, 11. — *Grober*, Behandlung der Blutkrankheiten. In Handbuch der gesamten Therapie. Jena 1926. — *Griffith*, Med. J. a. Rec. **1928**, 128. — *Halbertsma*, Bloedtransfusie bij kinderen mit ernstige Anaemie. Leiden 1920. — *Harriehausen*, Dtsch. med. Wschr. **1920** — Berl. klin. Wschr. **1920**. — *Herz, O.*, Mschr. Kinderheilk. **1928**, 40. — *Heubner*, Z. klin. Med. **1924**, 675 — Fortschr. Ther. **1926**. — *Jervel*, Acta path. scand. (Københ.) **1—4**. — *Jungmann*, Klin. Wschr. **1928**, 10. — *Kaznelson*, Klin. Wschr. **1929**. — *Kleinschmidt*, Jb. Kinderheilk. **1916**, 83 — Jkurse ärztl. Fortbild. **1924**. — *Krasnogorski*, Jb. Kinderheilk. **1926**, 64. — *Landé*, Z. Kinderheilk. **1919**, 22; **1926**, 42. — *Langstein*, Dtsch. med. Wschr. **1929**, 22 — Jb. Kinderheilk. **1911**, 24. — *Langstein* u. *Edelstein*, Verh. 30. Vers. Ges. Kinderheilk. **3** (1913). — *Lehndorff*, Mschr. Kinderheilk. **1923**, 24. — *Lichtenstein*, Hä-

matologiska, studien a för tidigt födda barn. Stockholm 1917 — Acta paediatr. (Stockh.) **1921** I, 194. — *Lichtwitz*, Klin. Wschr. **1922**, 1039. — *Ligum*, Mschr. Kinderheilk. **1917**, 16. — *Lucas*, *Palmer* u. *Hoobler*, Amer. J. Dis. Childr. **26**, 291 (1923). — *Mensi*, La pediatria **1922**, 30. — *Metis* u. *Opitz*, Jb. Kinderheilk. **1924**, 269. — *Minot* u. *Murphy*, Brit. med. J. **1927**, 674 — J. amer. med. Assoc. **1926**, 86; **1927**, 89. — *Morawitz*, Verh. Kongr. inn. Med. **1924**. — *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnose. Berlin 1931. — *Opitz*, Mschr. Kinderheilk. **1923**, 24; **1925**, 31 — Fortschr. Ther. **1926**, 582 — Ther. Gegenw. **1926**, 205 — Blutkrankheiten. In Pfaundler-Schloßmanns Handbuch der Kinderheilk. Berlin 1931. — *Rau*, Dtsch. med. Wschr. **1930**, 29. — *Reimann* u. *Fritsch*, Z. klin. Med. **1931**, 304. — *Reckzeh*, Z. klin. Med. **54**. — *Perić*, Mitt. Ges. inn. Med. Wien **28**, 31 (1924). — *Schilling*, Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Jena 1929. — *Seyderhelm*, Dtsch. med. Wschr. **1925** — Sparsame sachgemäße Krankenbehandlung 1926, 144 — Klin. Wschr. **1926**, 1093. — *Starkenstein*, Arch. f. exper. Path. **1922**, 26; **1926**, 118. — *Stettner*, Dtsch. med. Wschr. **1926**, 1223, 1304. — *Stoeltzner*, Med. Klin. **1909**, 22 u. 26 — Münch. med. Wschr. **1922**, 1. — *Stransky*, Mschr. Kinderheilk. **1925**, 39. — *Stransky* u. *Wittenberg*, Z. Kinderheilk. **1926**, 41. — *Tuscherer*, Mschr. Kinderheilk. **1928**, 39. — *Vasile*, Pediatria Riv. **1929**, 37. — *Vogt*, Fortschr. Ther. **1930**, 6. — *Zelensky* u. *Cibulski*, Jb. Kinderheilk. **1904**, 10.

Rokittnitz i. Oberschl., Knappschafts-Krankenhaus.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik, Innsbruck. — Vorstand: Prof. *Loos*.)

Mikromethode der Müller-Ballungsreaktion (M.B.R. II).

Von

Dr. **V. Niederwieser,**

Assistent.

(*Eingegangen am 4. März 1933.*)

Die Gewinnung größerer Mengen Blutes, wie sie zu den üblichen Luesreaktionen notwendig ist, stößt bei Säuglingen und Kleinkindern oft auf Hindernisse. Dies wird um so unangenehmer, wenn man zur Feststellung der Erfolge der Therapie zu gehäuften Untersuchungen gezwungen wird. Weiter geht man heute allgemein immer mehr dazu über, neben der WaR. eine oder besser mehrere Flockungsreaktionen auszuführen, um mit größter Gewißheit alle syphilitischen Stadien zu erfassen, und dadurch auch für die Therapie resistentere Herde zu erreichen. Dies führt naturgemäß immer mehr zur Ausnützung der vorhandenen Blutproben und verlangt daher die Ausführung mehrerer Luesreaktionen trotz geringer Serummengen.

Unter den Mikromethoden der Flockungsreaktionen hat sich seit Jahren besonders die von *Dohnal* ausgearbeitete und von mir modifizierte Mikromethode der bekannten Meinicke-Trübungsreaktion auf den Kinderkliniken großer Beliebtheit erfreut. Dies ist auf ihre schnelle und leichte Ausführbarkeit sowie besonders auf ihre große Spezifität zurückzuführen.

Trotzdem diese Mikromethode die Makromethode der M.T.R. nach unseren langjährigen Erfahrungen an Verläßlichkeit noch überragt, hat man doch in manchen Fällen das Bedürfnis nach der einen oder anderen Flockungsreaktion als Vergleich und Stütze. Ich erwähne nur die manchmal unspezifischen Ergebnisse bei Diphtherie, wie sie erstmalig von *Hentschel* und *Szegö* gefunden wurden. Diese Befunde, die von mir und *Feuerstein* bestätigt werden konnten, treten am häufigsten am 10.—14. Tage nach Beginn der Diphtherie auf und verschwinden dann wieder nach einigen Wochen. An sich stellen diese unspezifischen und seltenen Ergebnisse eine harmlose Sache dar, besonders bei Kenntnis derselben. Sie sind seit langem bei den verschiedensten Infektionskrankheiten (Framboesie, Feb. recurrens, Trypanosomiasen, Scarlatina,

Endokarditis, Malaria, Tbc., malignen Tumoren u. a.) und verschiedenen Luesreaktionen (WaR., Flockungsreaktionen) bekannt. Da aber diese unspezifischen Reaktionen in der Regel nur bei der einen Methode vorhanden sind, bei der anderen fehlen, so beweist diese Tatsache allein schon zur Genüge die Überlegenheit der gleichzeitigen Ausführung *mehrerer* Reaktionen nebeneinander zur Erhöhung der Sicherheit der Diagnose. Es wird daher heute allgemein empfohlen, mehrere Flockungsreaktionen nebeneinander auszuführen, weil man dadurch in der Lage ist, durch gegenseitige Kontrollen etwaige unspezifische Ergebnisse oder technische Fehler einer einzelnen Reaktion leichter auszuschließen.

Nach den Ergebnissen der internationalen Serumkonferenzen zu Kopenhagen (Rapport de la deuxième conference de laboratoire sur le sérodiagnostic de la syphilis tenue à Copenhagne, du 21 mai au 4 juin 1928. Hygiène 1929, III, 3) und Montevideo 1930 (Report of the laboratory conference on the serodiagnosis of syphilis. Genf 1931) gehört die M.B.R. zu den schärfsten Flockungsreaktionen. Insbesondere ist die Ausführung der vereinfachten M.B.R. II bei gleicher Spezifität sehr leicht (*R. Müller*, *Kreuzer*, *Blumenberg*, *Bernstein*, *Scheller* u. a.). Für die Erreichung dieser optimalen Spezifität und hohen Empfindlichkeit ist aber bei dieser Methode mehr als bei jeder anderen Reaktion die peinlichste Innehaltung der technischen Vorschriften (Temperatur, Zeit, Größe der Gefäße, Reinlichkeit usw.) Voraussetzung. Fehlergebnisse sind auf kleine Fehler in der Technik oder Verunreinigung des Serums bei der Entnahme oder weiteren Verarbeitung (Beimengung von Alkohol, Äther, Soda, Seife usw.) zurückzuführen. Nun hat die sehr schnell auszuführende M.B.R. II noch die Eigenheit, unspezifische Reaktionen, wie sie bei Infektionskrankheiten vorkommen können, von anderen dadurch zu unterscheiden, daß sie zur Bildung kleinster Präcipitate oder körniger Bröckel ohne Ballungstendenz führt. *R. Müller* erblickt darin den besonderen Vorteil seiner Methode.

Die M.B.R. II beruht auf der Besonderheit der Einwirkung von stark eingeengten und cholesterinisierten Rinderherzextrakten auf das Blutserum und zeigt sich in der Bildung von typischen Ballungsbildern. Dieselben sind viel besser und eindringlicher makroskopisch als mikroskopisch zu beurteilen, zum Unterschied von anderen Flockungsreaktionen (M.T.R.). Während nämlich bei allen mir bekannten Flockungsbildern mikroskopisch zusammenhängende Konglomerate bestehen, zeigt schon das gereifte Ballungsantigen mikroskopisch eigentümlich nadelförmige Krystalle, die den in Eisessig gelösten und dann zur Ausfällung gebrachten Cholesterinkrystallen ähneln. Auch die positiven Ballungskonglomerate zeigen merkwürdigerweise mikroskopisch durch diese Krystallnadelbilder wenig Unterschiede, während sie makroskopisch schöne Bilder von größter Deutlichkeit geben. Dies veranlaßte

mich daher zur Ausarbeitung einer Methode, die geringste Serummengen braucht und doch makroskopisch abzulesen ist.

Meine Erfahrungen mit anderen Mikroreaktionen (WaR., M.T.R.) haben mir gezeigt, daß auch für die M.B.R. II eine Mikromethode gangbar sein muß. Es handelt sich nur, den richtigen Grad der Verdünnungen festzustellen, der bei einer einzigen Ablesung einerseits eine genügend hohe Empfindlichkeit für die syphilitischen Seren aufweist, andererseits möglichst spezifisch ist. Ich habe mich daher im großen und ganzen an die von *R. Müller* angegebenen Verdünnungsvorschriften gehalten, um die gleichen Verhältnisse und Ergebnisse zu erreichen.

Vorschrift für die Bereitung des kolloidalen Antigens.

In eine Eprouvette von etwa 4 cm Länge und 1 cm lichter Weite, deren Ränder ausgeweitet sind, gibt man aus einer 1-ccm-Pipette mit $^1/_{100}$ Gradeinteilung 0,15 ccm alkalische Kochsalzlösung (nach Originalvorschrift: 0,03proz. alkalische physiologische Kochsalzlösung). Hernach stellt man sie einige Minuten in ein Wasserbad von 17°. Aus einer gleichgroßen 1-ccm-Pipette läßt man 0,1 ccm *Scherings* Ballungsreagens II[1] gleichmäßig langsam der Wand entlang in *4—5 Sekunden* in obige Eprouvette einfließen. Dann wird diese Antigenmischung gut durchschüttelt und 10—12 Minuten ruhig im Wasserbad stehengelassen. Inzwischen füllt man eine zweite gleichgroße Eprouvette mit 0,60 ccm von oben angeführter Sodastammlösung, hält sie bis zur Reifung des kolloidalen Antigens in 17° Wasserbad und gießt nun die größere Menge Sodastammlösung aus Eprouvette 2 rasch in die Eprouvette 1.

Von der genauesten Einhaltung der Vorschriften bezüglich Temperatur, Zeit, Größe, der Gefäße, Reinheit der verwendeten Chemikalien usw. hängen die guten Ergebnisse ab.

Die Gewinnung des Blutes und Bereitung des Serums.

Aus der Fingerbeere bringt man nach Einstich wie bei Blutkörperchenzählung das Blut in eine Capillare (die man sich selbst aus Glasröhrchen ziehen kann) von etwa 12 cm Länge und 0,5—1 mm lichter Weite. Mittels Capillarwirkung läßt man das Blut ohne Lufteintritt bis 1 cm vor das Ende der Capillare einfließen. Dieses Ende wird hierauf über einer kleinen Gasflamme abgeschmolzen. Nach 1—2 Stunden hat sich der Blutkuchen abgesetzt und das Blutserum gebildet. $^1/_2$—1 cm des Anfanges der Capillarröhrchen wird nun mittels einer Feile abgetrennt und der daranhängende Blutkuchen langsam aus der Capillare gezogen. Es verbleibt dann im Capillarröhrchen noch das mit wenig Blutkörperchen vermengte Serum. Durch 10—15 Minuten langes Zentrifugieren wird dasselbe ganz klar gemacht. Zum Zentrifugieren verwendet

[1] Zu beziehen durch Firma Schering-Kahlbaum, Berlin.

man eine runde Pappscheibe mit eingebautem Ansatz, der für jede Zentrifuge paßt und auf der radial und gleichmäßig 10—25 (je nach Bedarf) Pappsäckchen für 1—3 Capillaren angebracht sind. Die am Ende befindlichen Blutkörperchensedimente werden nach dem Zentrifugieren abgetrennt und die Capillaren an irgendeinem luftfreien Ende wieder abgeschmolzen. Diese Capillarröhrchen, in denen sich jetzt etwa halbvoll das klare Serum befindet, kommen nun mit dem abgeschmolzenen Ende nach unten in ein mit 10—20 Löchern versehenes Wasserbad von 9—10 cm Höhe zum Inaktivieren auf 20—30 Minuten bei 56°.

Bei Serumproben, wie sie bei Makromethoden gewonnen werden, entfällt natürlich obige Art der Serumgewinnung.

Ausführung der M.B.R. II.

Das nach obiger Anweisung vorbereitete Serum wird nach Abtrennung des zugeschmolzenen Endes der Capillare auf einen Objektträger ausgeblasen und eine neue Capillarröhre je nach der vorhandenen Menge etwa $^1/_4$ gefüllt, oder man läßt es bei reichlichen Serummengen $^1/_4$—$^1/_2$ einfließen. Dann zieht man aus der Eprouvette mit dem inzwischen fertigen Antigen gleiche Mengen Extraktmischung auf. (Da die Capillaren gleich weit sind, läßt sich die Menge der Serumsäule leicht bestimmen. Als genaues Maß dient ein auf Millimeterpapier aufgezeichneter halbierter Winkel.) Dieses Extrakt-Serumgemenge wird nun durch mehrmaliges Ein- und Ausblasen auf einem reinen Objektträger gut durchmischt und dann in eine Capillare bis 1 cm vor das Ende aufgezogen. Dann wird das Röhrchen dort zugeschmolzen.

Die so beschickten Capillaren kommen nun mit dem abgeschmolzenen Ende nach unten 15 Minuten in obiges Wasserbad bei 55°. (Dadurch, daß ungefähr 3—4 cm aus dem Wasser reichen, kommt es auch bei diesen dünnen Capillarröhrchen zu einer stetigen Durchströmung und guten Durchmischung des Serums.) Hierauf werden die Röhrchen aus dem Wasserbad herausgenommen, abgetrocknet und sofort in die früher beschriebene Zentrifuge gelegt. Nachdem sie 5—10 Minuten zentrifugiert sind, werden sie herausgenommen und in numerierten Vorlagen aufgestellt und die Resultate bis zu 1 Stunde laufend verfolgt. Bei der gewöhnlichen Methode werden die Capillaren nach der Entnahme aus dem Wasserbad abgetrocknet und aufgestellt. Diese Resultate werden dann erst nach 3—4 Stunden abgelesen. Diese Art der Ausführung (ohne Zentrifugieren) ist nach meinen Beobachtungen für diese Mikromethode weniger gut geeignet als die Zentrifugiermethode.

Quantitative Beurteilung der Resultate.

Die Wertung der Ausfälle der Zentrifugiermethode läßt sich leicht makroskopisch (gegen Licht oder mit Agglutinoskop) nach der Stärke

der Präcipitate resp. der folgenden Ballenbildung in den Capillaren beurteilen. Nach den Beschlüssen der 1. und 2. Konferenz des Hygienekomitees des Völkerbundes in Kopenhagen sollen die komplettpositiven Resulate mit ++ bezeichnet werden, alle anderen deutlich positiven Resultate mit +, die nicht ganz klaren Ausfälle werden als zweifelhaft ± bewertet. Es zeigen sich bei positivem Ausfall der Reaktion in den Capillarröhrchen *sogleich* oder *nach* $^1/_2$ *Stunde* schöne kleinere oder größere Präcipitate, die sich meist nach 1—2 Stunden, manchmal auch sofort zu schönen, makroskopisch gut sichtbaren Ballungsbildern formen. Ausnahmsweise zeigen stark reagierende Sera, die schon nach Herausnahme aus dem Wasserbad grob flocken, nach dem Zentrifugieren *Sedimentbildung* mit **klarer** überstehender Flüssigkeit.

Zeigen in seltenen Fällen die aufgestellten Capillaren erst nach 1 bis 2 Stunden ganz zarte Präcipitate, so sind die Proben als ± zu bewerten. Die Beurteilung solcher ± Ausfälle darf *nur* im Zusammenhang mit der Klinik geschehen.

Die negativen Serumproben zeigen makroskopisch einwandfreie leicht milchig trübe, *homogene* Flüssigkeitssäulen in den Capillarröhrchen und sind von den positiven leicht zu unterscheiden. Die Spezifität dieser Methode ist bei richtiger Ausführung und Beurteilung eine hohe.

Mit der Ausführung der Mikro-Wassermann, sowie der Mikro-Meinicke und der Mikro-Müller-Ballungsreaktion ist wohl die volle Gewähr für die diagnostische Sicherheit gegeben. Zur Erreichung dieser Sicherheit benötigt man also nur 3 Capillarröhrchen Blut. Es ist somit mit der Komplementbindungsreaktion (WaR.) gleichzeitig eine langsam arbeitende Flockungsreaktion (M.T.R.) sowie eine Schnellflockungsreaktion (M.B.R. II) vereinigt. Den langsam arbeitenden Methoden spricht man infolge theoretischer Schlüsse ein höheres charakteristisches Gepräge zu, weil unauflösbare Frühflockungen durch spätere Ablesung ausgeschlossen werden, während die Schnellreaktion wieder gesteigerte Empfindlichkeit bei verhältnismäßig seltener unspezifischer Reaktion aufweisen soll.

Für die Beurteilung der hier mitgeteilten Methode ist natürlich die gleichzeitige Ausführung verschiedener Proben mit ein und demselben Serum von besonderer Wichtigkeit.

500 Vergleichsuntersuchungen dieser Methode mit der WaR., der Mikromethode der M.T.R. sowie der Original-Müller-Ballungsreaktion zeigen folgende Ergebnisse:

Übereinstimmung	mit der	WaR. in	84,3%
„	„	„ Mikro-M.T.R. in	95,4%
„	„	„ M.B.R. II in	97,2%

Es gelingt also mit dieser Methode, bei einer äußerst geringen Blut- resp. Serummenge (Serum — 0,001 ccm) ohne Mikroskop und mit ganz

geringen Behelfen in kürzester Zeit eine leicht auszuführende Luesprobe zu machen.

Die Einführung dieser neuen Mikromethode der M.B.R. II stellt daher infolge der einfachen Technik und des so geringen Serumbedarfes eine wertvolle Bereicherung der Syphilisdiagnose in der Pädiatrie dar. Bei ihrer großen Reichweite und ihrer leichten Ablesbarkeit gehört sie zu den heute besten Flockungsreaktionen. Wegen ihrer leichten und schnellen Ausführbarkeit sollte sie zugleich mit der Meinicke-Mikromethode in das Laboratorium jeder Kinderklinik aufgenommen werden.

Literaturverzeichnis.

Bernstein, Dtsch. med. Wschr. **1932**, 10. — *Blumenberg*, Klin. Wschr. **1931**, 427. — *Dohnal*, Dermat. Wschr. **1923**, Nr 34 — Klin. Wschr. **1925**, Nr 26. — *Feuerstein*, Wien. klin. Wschr. **1927**, 4. — *Hentschel* u. *Szegö*, Klin. Wschr. **1929**, Nr 30. — *Kreuzer*, Dtsch. med. Wschr. **1931**, 360. — *Müller, R.*, Dtsch. med. Wschr. **1929**, Nr 39 — Klin. Wschr. **1930**, 1405. — *Niederwieser*, Wien. klin. Wschr. **1924**, Nr 39 — Klin. Wschr. **1930**, 450. — *Niederwieser-Lauter*, Z. Kinderheilk. **1928**, 263. — *Scheller, K.*, Klin. Wschr. **1932**, 67.

Innsbruck, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg. — Vorstand: Prof. *Rietschel*.)

Experimentelle Untersuchungen an der Schleimhautdiphtherie der Tiere.

I. Mitteilung.

Die spezifische Wirksamkeit des Diphtherieserums bei bazillärer Tierinfektion.

Von

Dr. **Felix von Bormann** und cand. med. **O. Scheurer.**

Mit 3 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 4. März 1933.*)

Seit der Entdeckung des Diphtherieserums durch *Behring* will die Frage nicht zur Ruhe kommen, ob das Diphtherieheilserum am Krankenbett durch seinen Antitoxingehalt eine wirklich spezifische Absättigung des Diphtheriegiftes verursacht, oder ob dabei andere Ursachen eine Rolle spielen.

Was uns hier besonders beschäftigen soll, ist die Frage, *inwiefern die therapeutische Wirksamkeit des Diphtherieserums durch seinen Antitoxingehalt — also spezifisch — bedingt wird, bzw. ob eine unspezifische Komponente hinzukommt.* Zwar hat schon 1895 *Bertin* (zit. nach *Friedberger*) einige Patienten mit einem Leerserum behandelt; *Henke* hat 1898 33 Meerschweinchen mit Diphtheriebacillenkulturen subcutan injiziert und 8—40 Stunden später subcutan, intramuskulär und intraperitoneal sowohl mit Diphtherie- als auch mit normalem Rinder- bzw. Menschenserum gespritzt. Er hat dabei nur beim spezifischen Diphtherieserum Erfolge gesehen. Die Zahl dieser Versuche war jedoch zu gering. 1916 verlangte *Rolly*, daß klinische Versuche angestellt werden, bei denen ein Drittel der Patienten mit Diphtherieserum, ein Drittel mit Leerserum gespritzt werden mußten, ein weiteres Drittel ohne jegliche Behandlung bleiben sollte. Dann kam die aufsehenerregende Arbeit *Bingels*, der an der Hand von 937 Fällen, die zur Hälfte (471 Fälle) mit Antitoxinserum behandelt waren, zur anderen Hälfte (466 Fälle) mit Leerserum, zu dem Resultat gelangte, daß die Letalität bei beiden die gleiche war. *Bingel* zog den naheliegenden Schluß, daß die klinische Wirkung des Diphtherieserums nicht auf den spezifischen Antikörpern

beruhe, sondern eine unspezifische Proteinwirkung sei. Nachdem wieder durch den Protest der Kliniker die Anschauungen *Bingels* — diese konnten weder den klinischen noch den experimentellen Tatsachen standhalten (s. S. 88) — verstummt waren, ließ die neue schwere Diphtherieepidemiewelle, in der wir auch heute noch stehen, wieder diese Ansicht hochkommen. Bei den schweren, sog. malignen Fällen der Diphtherie versagte die Serumtherapie weitgehend, und erst kürzlich ist *Hottinger* aus der Düsseldorfer Klinik aufgetreten, um mit der „. . . Legende vom spezifischen Therapieerfolg . . . bei der Diphtherie zu brechen". Er schließt seine Arbeit mit den Worten, „. . . wir werden gezwungen, nach neuen Mitteln und Wegen der Diphtheriebekämpfung zu suchen".

Hottinger und *Lorenz* konnten nämlich nachweisen, daß die Schick-positiven Individuen in einem großen Prozentsatz ihre Reaktion verlieren, wenn ihnen 24 Stunden vorher, gleichzeitig oder sogar 6 Stunden nach der intracutanen Giftinjektion 1—2 ccm eines Antitoxin *nicht* haltigen Pferdeserums pro Kilogramm intramuskulär verabfolgt werden. *Schick, H. Kassowitz* und *Busacchi* machten seinerzeit diesen Versuch mit dem spezifischen Diphtherieserum und glaubten darin einen weiteren Beleg für seine spezifische Wirksamkeit zu sehen.

Hottinger hat weiterhin 60 Patienten mit gewöhnlicher, vorwiegend mittelschwerer Diphtherie, abwechselnd je einen Fall mit gleichen Mengen des leeren Pferde- bzw. Diphtherieserums behandelt. Er gelangte zu denselben Resultaten, wie sie seinerzeit *Bingel* erzielt hat, — sie waren für beide Seren die gleichen. *Hottinger* gelang es sogar, ein 5jähriges, an einer schwersten malignen Diphtherie krankes Mädchen mit dem Leerserum zu retten; ein anderer, analoger Fall kam ad exitum.

Wir übergehen hier *die Frage, ob es möglich ist, die positive Schick-Reaktion mit Leerserum zu unterdrücken.* Die diesbezüglichen *Hottinger*schen Erfahrungen werden zur Zeit in unserer Klinik überprüft[1]. Es sei jedoch hervorgehoben, daß wir diese Angelegenheit für die Beurteilung der Spezifität der Serumwirkung für nebensächlich halten. Gerade in der letzten Zeit ist der Nachweis erbracht worden, daß der Ausfall der Schick-Reaktion in keinem so strengen Verhältnis zu der tatsächlichen Diphtherieimmunität bzw. zu dem Blut-Antitoxinspiegel steht (*Jensen*), wie das früher allgemein angenommen wurde. Es ist also durchaus denkbar, daß die Hautreaktion sich unabhängig von der Immunitätslage des Gesamtorganismus ändern kann. Die menschliche Haut, als ein komplexes esophylaktisches an der Antikörperbildung wahrscheinlich aktiv beteiligtes Organ, ist bekanntlich in ihrer spezifischen Reaktionsfähigkeit den unspezifischen Einflüssen außerordentlich zugänglich. Hautteile, welche durch verschiedene traumatische Einflüsse (Furunkel, Impetigo und ähnliches) geschädigt sind, zeigen für gewöhnlich eine Verstärkung des Masernexanthems. Dieselben Einflüsse, auch

[1] An dieser Stelle sei nur erwähnt, daß wir mehrfach die bereits früher wohl bekannte Erfahrung bestätigen konnten, daß bei der Mischung des zur Schick-Reaktion verwandten Giftes mit dem Diphtherie- bzw. Leerserum und nachträglicher intracutaner Injektion der Gemische nur das erstere, die positive Reaktion unterdrücken konnte.

ein vorhergehendes Erythema solare, ergeben Aussparflecke an dem Scharlachexanthem. Durch leichte hyperämisierende Einflüsse (Alkoholkompressen, Senfbäder) wird demgegenüber das Auftreten desselben beschleunigt und verstärkt. Man denke in diesem Zusammenhang an die weitgehende Hautanergie bei Masern; an die paraallergischen Erscheinungen *Moros*; an das Hervorrufen der Tuberkulinempfindlichkeit bei den vorher tuberkulinnegativen Kindern durch eine parenterale Vorbehandlung mit Kuhpockenlymphe, Glycerinbouillon (*Moro*, *Fernbach*, *Dölter*, *Keller*, *v. Gröer*); an das Positivwerden der Schick-Reaktion nach vorheriger Kuhpockenlympheimpfung sowie nach dem Überstehen der Windpocken (*Finkelstein*, *Wilfand* und *Chochol*) usw. Auch sei darauf hingewiesen, daß *v. Gröer*, der bereits 1919 bei 2 Kindern die *Schick*-Reaktion durch ein antitoxinfreies Serum zu beeinflussen suchte, zu dem Schluß gelangte, daß das antitoxinfreie Pferdeserum die spezifische Wirkung des Diphtherietoxins nicht aufzuheben vermag. Nur ein vorübergehender Einfluß auf die Entwicklung der Entzündungserscheinungen konnte festgestellt werden.

Die Erfahrungen von *Hottinger* und *Lorenz* mit der Schick-Reaktion würden auf diese Weise nur einen weiteren Beitrag zur Labilität der allergischen Hautverhältnisse liefern.

Was die Frage der spezifischen Wirksamkeit des Serums angeht, so haben im Anschluß an die *Bingel*sche Arbeit *Kolle* und *Schloßberger*, *Friedberger*, *Sato*, *S. Meyer* sowie *Kastenmeyer* vor allem Meerschweinchen subcutan, percutan (*Kolle* und *Schloßberger*) und intracutan (*Friedberger*) mit Diphtheriekulturen[1] infiziert und sowohl gleichzeitig wie zu verschiedenen Zeiten später mit Diphtherie- bzw. Normalpferdeserum subcutan oder auch intraperitoneal bzw. intravenös behandelt. *Sato* tracheotomierte Kaninchen und infizierte die Trachealschleimhaut mit Diphtheriebacillen. *Kolle* und *Schloßberger* verwendeten auch Mäuse. Aus allen diesen Versuchen folgte ein zweifelloses Überwiegen des spezifischen antitoxinhaltigen Diphtherieserums über das Leerserum. Zwar zeigte in einzelnen Versuchen (*Kolle* und *Schloßberger*, *S. Meyer*, *Sato*) auch das Leerserum ein gewisses therapeutisches Vermögen, dieses kam jedoch nur bei Verwendung kleiner Dosen bzw. wenig virulenter Bacillen zum Vorschein und war mit dem des Diphtherieserums nicht vergleichbar.

Bei der prinzipiellen Wichtigkeit der Frage, inwieweit die Serumtherapie bei Diphtherie eine spezifische, immunbiologische oder eine unspezifische Proteintherapie ist, haben wir versucht, dieser Frage experimentell näherzutreten. Dabei war von vornherein eine große Schwierigkeit zu überwinden. Der größte Teil der experimentellen Diphtherieforschung am Tier hat sich nicht am bacilleninfizierten Tier aufgebaut, sondern am toxinvergifteten. Für die Fragestellung aber, die uns hier interessiert, ist das toxinvergiftete Tier nicht zu brauchen, sondern es muß versucht werden, beim Tier ein der menschlichen Diphtherie ähnliches Krankheitsbild durch Diphtheriebacillen hervorzurufen.

[1] Wir übergehen mit Absicht die Versuche mit gifthaltigen, erregerfreien Diphtheriebacillenfiltraten.

Um möglichst getreu die Verhältnisse einer natürlichen Infektion nachzuahmen, haben wir uns daher bei unseren Versuchen auf die rein bacilläre Infektion beschränkt.

Bei all den obengenannten Versuchen ist mit subcutaner bzw. percutaner Infektion der Tiere gearbeitet worden. Das klinische Krankheitsbild des Menschen ist demgegenüber vor allem an die Schleimhäute gebunden. Man denke nur an die ganz anderen klinischen Verhältnisse der menschlichen Hautdiphtherie (s. dazu *Biberstein*). Wesentlich näher den menschlichen Verhältnissen kam in seinen Versuchen *Sato*. Jedoch war das klinische Bild bei seinen Tieren, wie *Sato* selbst hervorhebt, nicht immer übersichtlich und durch Stallseuche sowie durch den operativen Eingriff selbst öfters getrübt.

Es wurde von vornherein auf den parenteralen Weg der Infektion verzichtet. Da eine Beteiligung der Schleimhäute an der Infektionsabwehr bei natürlichen Verhältnissen uns sehr wahrscheinlich ist, haben wir, nachdem sich die Vaginalinfektion als wenig zuverlässig erwies, und nachdem unsere Versuche, ein junges Kätzchen durch direktes Einsprayen der Diphtheriebacillen in den Larynx zu infizieren, mißlangen, *die Conjunctivalschleimhaut des Meerschweinchens dazu benutzt.* Die Methode ist nicht neu und wurde bereits Ende des vorigen Jahrhunderts mehrfach benutzt. Die Modifikation mit dem Anbrennen stammt von *Bessau* (briefliche Mitteilung)[1].

In die beiden Conjunctivalsäcke eines Meerschweinchens wurden einige Tropfen einer 5proz. Cocainlösung mittels einer Capillarpipette eingeträufelt. Wenige Minuten darauf wurde die Conjunctiva des unteren Lides jeden Auges mit einer rotglühenden Chromnickel- (Platinersatz-) Öse durch einmalige kurze Berührung angebrannt. Es muß dabei darauf geachtet werden, daß die Cocainflüssigkeit den Brenneffekt nicht vereitelt, indem sie die Schleimhaut schützend bedeckt. Bei richtiger Ausführung bildet sich an der Brandstelle ein weißlicher Schorf. Es wurde tunlichst vermieden, die Cornea mitzuverletzen. Jetzt erst wurden in den rechten Conjunctivalsack die Bakterien eingerieben. Das linke, ebenfalls angebrannte Auge diente als Kontrolle. Mit dem Anbrennen der Conjunctiva vor der Infektion glauben wir nicht sonderlich gegen unser Prinzip, die natürlichen Verhältnisse möglichst weitgehend nachzuahmen, verstoßen zu haben. Es sei nur der uns sehr einleuchtenden Ansicht gedacht, daß jedes Angehen einer menschlichen Rachendiphtherie eine Beschädigung der Rachenschleimhaut zur Voraussetzung hat, also stets eine Art Wundinfektion darstellt. Dank der Conjunctival-

[1] Als diese Arbeit schon im Druck war, machte uns *Bessau* auf eine Arbeit seines Assistenten *Jacobssohn* (Mschr. f. Kindhlk. **46**, S. 321, 1930) aufmerksam, in der *J.* augenscheinlich ähnliche nicht publizierte Versuche von *Bessau* und *Schwenke* erwähnt.

methode waren wir übrigens imstande, den Erfolg bzw. den Mißerfolg unserer therapeutischen Maßnahmen in seinen feineren Vorgängen nach dem fortlaufenden klinischen Bilde der Augen sowie der Hautdiphtherie des unteren Lides zu beurteilen. Wir waren hiermit nicht mehr angewiesen, den Ausfall des Versuchs ausschließlich nach dem Überleben der Tiere abzuschätzen.

Wir haben 5 Meerschweinchenserien mit insgesamt 123 Tieren angelegt. Hiermit sind unsere Versuche keineswegs abgeschlossen. Die Resultate sind jedoch derart eindeutig, daß wir infolge der praktischen Wichtigkeit der Frage schon jetzt darüber berichten.

Jede Serie wurde von ein und derselben Löffler-Kultur infiziert. Jede enthielt eigene Kontrollen; alle Meerschweinchen einer Serie wurden je nach der Größe derselben innerhalb 1—2 Stunden infiziert. Soweit uns keine ungefähr gleichgewichtigen Tiere zur Verfügung standen, wurden die parallellaufenden Serien so angelegt, daß jede von ihnen eine ungefähr gleiche Gewichtsleiter aufwies. Antitoxinspiegel im Blute bzw. Schick-Empfindlichkeit der Versuchstiere wurde nie geprüft. Nach allgemeiner wie auch unserer Erfahrung sind Diphtherieinfektion-resistente Meerschweinchen, wie etwa das Tier von *Bürgers* und *v. Bormann*, eine aus dem Rahmen des Üblichen fallende Seltenheit.

Als Bacillenstamm benutzten wir einen Stamm G., der von einer mittelschweren reinen Diphtherie stammte. Eine genaue Auswertung seiner Virulenz unterließen wir als unwesentlich. Die Virulenz eines und desselben Stammes variiert bekanntlich von Generation zu Generation in erheblichen Grenzen. Für unsere Fragestellung genügte es, wenn bei der von uns gewählten Versuchsanordnung sämtliche Kontrolltiere innerhalb weniger Tage nach der Infektion an einem akuten Diphtherietod zugrunde gingen. Der Stamm wurde nur auf Löffler-Platten fortgezüchtet. Bei Verwendung war die betreffende Löffler-Kultur stets etwa 18—20 Stunden alt.

Bei der Serumverabfolgung sind wir stets von dem Grundsatz ausgegangen, eine bereits ausgebrochene, klinisch feststellbare Erkrankung zu behandeln, nicht der etwa noch auszubrechenden vorzubeugen. Die ersten Zeichen der beginnenden Conjunctivitis traten durchschnittlich 7 bis 8 Stunden nach der Infektion ein und äußerten sich in einem mehr oder weniger ausgesprochenen Tränenfluß sowie Rötung und Schwellung des Unterlides des rechten Auges. Das linke Kontrollauge war gewöhnlich zu diesem Zeitpunkte entweder erscheinungslos oder wies nur Zeichen einer geringen Reizung auf. Nur bei 2 Tieren (eines in der Serie 3 und eines in der Serie 5) war das rechte Auge zu diesem Zeitpunkt ohne Befund. Dessenungeachtet wurden diese beiden Tiere zusammen mit den übrigen gespritzt.

Bis auf die Tiere der ersten Serie wurde zu diesem Zeitpunkt mit der Behandlung begonnen. Die Tiere wurden in derselben Reihenfolge wie bei der Infektion vorgenommen. Da die Serumzufuhr ungefähr dieselbe Zeit in Anspruch nahm wie die Infektion, so wurde auf diese Weise erreicht, daß die Zeitspanne zwischen der Infektion und der Serumverabfolgung für jedes einzelne Tier ungefähr dieselbe blieb. Außerdem wurde das Leerserum stets den ersten Tieren der Serie verabfolgt, so daß diese Tiere bei etwaiger zeitlicher Ungenauigkeit noch am günstigsten abschneiden sollten.

Als Diphtherieserum kam das 500fache Behringsche Präparat in Dosen von 250—2000 I.E. pro Fall zur Anwendung. Mit Ausnahme von 2 Tieren der 1. Serie, die je 3000 I.E. erhielten. Es blieb stets bei einmaliger Injektion. Als Leerserum wurde Hämostix, ein Pferdeserumpräparat des Laboratoriums *Roussel* (*P. Magni*, Frankfurt a. M.), gebraucht. Dieses hat Herr Professor *H. Schmidt*, Marburg, liebenswürdigerweise auf seinen Antitoxingehalt geprüft. Es enthielt nicht über 1/50 I.E. pro Kubikzentimeter. Das Leerserum erhielten Meerschweinchen volumenmäßig genau in denselben Mengen wie die entsprechenden Tiere das Diphtherieserum. Injiziert wurde stets intramuskulär zwischen den Schulterblättern. Alle Tiere blieben 4—6 Wochen in Beobachtung. Die ersten 4 Wochen wurden sie täglich untersucht und gewogen.

50 von unseren Tieren erhielten das antitoxinfreie, 51 das spezifische Serum, 22 blieben als Kontrolltiere unbehandelt. *Bei der ersten Serie* (11 Tiere) erhielten alle Tiere sowohl in den rechten Conjunctivalsack wie intravaginal (mit einem Glasstäbchen tief eingerieben) je eine Öse der Löffler-Kultur. 4 Tiere blieben als Kontrollen unbehandelt, 4 erhielten je 1500 bzw. 3000 I.E. (je 2 Tiere) des Diphtherieserums. Drei Tieren wurden 3 (1 Tier) bzw. 6 ccm (2 Tiere) Leerserum gespritzt. Alle Injektionen wurden diesmal erst 24 Stunden nach der Infektion vorgenommen.

Bis auf ein mit 3000 I.E. gespritztes Tier, welches eine schwerere eitrige Conjunctivitis des rechten Auges durchmachte und in etwa 11 Tagen bis auf eine geringe Corneatrübung sich vollkommen erholt hatte, gingen alle innerhalb 1—2 Tagen — ein 6 ccm Leerserumtier innerhalb 9 Tage — an akuter Diphtherieintoxikation zugrunde. Bis auf das am 9. Krankheitstag gestorbene Tier, welches eine starke Panophthalmie des rechten Auges aufwies, zeigte das rechte Auge anderer Tiere höchstens eine mäßige bis ausgesprochene eitrige Conjunctivitis.

In der zweiten Serie wurden 27 Tiere verarbeitet. Sie erhielten alle je eine Öse reiner Löffler-Kultur in das rechte Auge. Injiziert wurde, wie auch in anderen weiteren Serien, etwa 7—8 Stunden nach der Infektion. 10 Tiere erhielten je 2000 I.E. Diphtherieserum, 10 je 4 ccm Leerserum, 7 blieben als Kontrolltiere unbehandelt. Alle Tiere dieser

Serie gingen samt ihrer Kontrollen innerhalb 1—2 Krankheitstagen an akuter Diphtherieinfektion ein. Bei der Sektion konnten stets dunkelrote Nebennieren sowie ein seröses Exsudat in den Pleurahöhlen gefunden werden. Ein registrierbarer Unterschied in dem Todestermin bzw. Krankheitsverlauf zwischen einzelnen Gruppen konnte nicht festgestellt werden. Der Augenbefund war bei allen Tieren ein auffallend geringer.

Bei diesen beiden Serien erwies sich die Infektion als zu massiv. Bei der ersten Serie war auch das Serum augenscheinlich zu spät zur Anwendung gekommen. *Bis auf einen Fall der ersten Serie war das spezifische Diphtherieserum* wenigstens in den von uns angewandten Mengen und in der angegebenen Frist *völlig nutzlos.*

Die Natur kennt solche massive Infektionen kaum. Wir haben daher in allen weiteren Serien stets eine Öse der Löffler-Plattekultur in je 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung möglichst gleichmäßig suspendiert. Eine Öse dieser Suspension pro Tier wurde dann zur Infektion gebraucht.

In *einer dritten Serie* erhielten 20 conjunctival infizierte Tiere je 1000 (7 Tiere), 500 (7 Tiere) und 250 (6 Tiere) I.E. des Diphtherieserums und 20 weitere Tiere entsprechende Mengen (7 Tiere 2 ccm, 7 Tiere 1 ccm und 6 Tiere $^1/_2$ ccm) des Leerserums. 3 Kontrolltiere blieben unbehandelt. Wie aus der Tab. 1 hervorgeht, sind von den 20 Diphtherieserumtieren 2 aus den mit 500 I.E. gespritzten innerhalb der ersten 2 Tage an akuter Diphtherieintoxikation gestorben.

Die übrigen 18 Tiere machten alle eine mehr oder weniger schwere Erkrankung der rechten Conjunctiva und des rechten Auges durch. Innerhalb des 1. bis 3. Krankheitstages war die Conjunctiva des rechten Auges stark gerötet, beide Lider geschwollen, meist zugeklebt. Reichliche Eitersekretion. Von der Conjunctivalschleimhaut ließen sich dünne graue häutchenartige Beläge abstreifen. Die Cornea war stets hauchartig bis opak getrübt.

Bei den Tieren, die mit 1000 I.E. gespritzt wurden, ging der Prozeß nicht weiter, und die Erscheinungen schwanden bis auf ganz leichte Trübung der Cornea, die noch eine Zeitlang persistieren konnte, für gewöhnlich innerhalb 2—7 Tage völlig. Nur bei einem Tier dauerte die Augenerkrankung etwa 4 Wochen. *Schwerer war der Verlauf bei den Tieren, die nur 500 bzw. 250 I.E. erhalten haben.* Hier trat öfters eine Injektion und eine manchmal schwerere Ulceration der Cornea hinzu. Mehrmals konnte auch ein Staphylom und Descemetocele beobachtet werden. Öfters griff der Prozeß auf das untere Lid in der Richtung des Sekretabflusses über. Dieses verfiel dann der Hautdiphtherie. In drei Fällen der 250 I.E.-Tiere war das Auge auch am Ende der 7. Woche noch nicht gesund. Eitrige Ulcerationen der Cornea, Injektion und starke

Tabelle 1.

Behandlungsart	Zahl der Tiere	Diphtherie*frühtod*[1] am ... Krankheitstage					Zusammen	*Rechtes* Auge blind	*Beide* Augen blind	Chronische[2] Erkrankung des rechten Auges	*Rechtes* Auge vorübergeh. erkrankt. Gesund in der ... Krankheitswoche						Stets gesund geblieben[3]	*Spättod*[4] in der ... Krankheitswoche			*Vollkommen gesund geworden*	*Am Leben geblieben*
		1.	2.	3.	4.	5.—7.					1.	2.	3.	4.	5.	6.		2.	3.	4.		
Diphtherieserum:																						
1000 I.E. (2 ccm)	7	·	·	·	·	·	·	·	·	·	6	·	·	1	·	·	·	·	·	·	7	7
500 I.E. (1 ccm)	7	1	1	·	·	·	2	1	·	·	·	2	1	·	·	·	1	·	·	·	4	5
250 I.E. ($^1/_2$ccm)	6	·	·	·	·	·	·	1	·	3	1	1	·	·	·	·	·	·	·	·	2	6
Leerserum:																						
2 ccm	7	2	2	2	·	·	6	·	1	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	1	0	0
1 ccm	7	·	4	2	·	1	7	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	0	0
$^1/_2$ ccm	6	·	4	·	·	·	4	1	1	·	·	·	·	·	·	·	·	1	·	·	0	1
Kontrollen .	3	·	3	·	·	·	3	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	0	0

[1] Bei der Sektion aller dieser Tiere fand sich stets eine starke Hyperämie der Nebennieren und ein seröses Exsudat der Pleurahöhlen.
[2] Über 6 Wochen andauernde, zum Teil rezidivierende Infektionen des Auges.
[3] Das Tier, welches beim Beginn der Behandlung noch ohne Befund war.
[4] Vermutungsdiagnose Diphtheriespättod stellten wir dann, wenn bei einem etwa 2—4 Wochen und später nach der Infektion erfolgtem Tode des Tieres die Sektion keinen makroskopischen Befund ergab. Manche solche Tiere erlitten vorher Gewichtsverluste und wurden kachektisch.

Trübung der Cornea, Staphylom, Descemetocele, Diphtherie des Unterlides konnten zumeist beobachtet werden[1]. In der Tab. 1 sind solche Fälle als chronisch rubriziert. In je einem Fall der 500 und der 250 I.E.-Tiere kam es nach einem 4—5 Wochen langen Kranksein zu einer Panophthalmie. Beide Tiere verloren ihr rechtes Auge.

Anders verhielt es sich mit den Leerserumtieren. Von 20 erlagen 16 bereits innerhalb der ersten 3 Tage, 1 am 7. Tage der akuten Diphtherie-Intoxikation. Ein Tier starb an Diphtheriespättod am 14. Krankheitstage, eins in der 7. Krankheitswoche. Die beiden Bulbi dieser Tiere waren vollkommen vereitert. Das übriggebliebene Tier ($^1/_2$ ccm Leerserum) verlor das rechte Auge infolge einer Panophthalmie.

Das Erkranken des 2. Auges sah man gerade auch bei Leerserumtieren nicht selten. Die bakteriologische Untersuchung (Kultur auf Löffler-Platte!) des Conjunctivalsekretes sowie des Bulbuseiters solcher Tiere ergab neben den verschiedenen Kokken stets einen reichlichen Befund an typisch färbbaren Stäbchen. Insgesamt wurden 3 derartige linksseitige Augenerkrankungen bakteriologisch untersucht. Außerdem wurden 5 kranke rechte Augen kulturell untersucht, stets mit einem positiven Befund bereits innerhalb von 18—20 Stunden. Das Anlegen einer Kultur erwies sich stets als notwendig, da Originalabstriche oft nur schwer zu beurteilen waren. Eine weitere kulturelle Identifizierung sowie etwaige Virulenzprüfung wurde unterlassen. Zur Kontrolle wurde dafür bei 10 normalen Meerschweinchen und 10 Meerschweinchen, dessen Conjunctivalsack tags vorher mit einer Senföllösung[2] in Reizzustand versetzt wurde, aus der rechten Conjunctiva je eine Löffler-Kultur angelegt. Alle 20 Kulturen blieben auch nach 48stündiger Bebrütung negativ.

Es ist für unsere Fragestellung bedeutungslos, wie die Infektion des linken Auges zustande kam. Die Tiere saßen zu mehreren in einem Käfig, und die Möglichkeit einer gegenseitigen Infektion muß daher in Betracht gezogen werden. *Von Wichtigkeit ist jedoch die Tatsache, daß ähnliche Infektionen bei denen mit Diphtherieserum gespritzten Tieren nicht vorgekommen sind.* Bei einer Reihe von diesen zeigte zwar die Conjunctiva des linken Kontrollauges innerhalb 1—2—3 Tagen nach der Infektion eine mehr oder weniger starke Reizung, ja manchmal blieben sogar die Lider vorübergehend verklebt. Diese Erscheinungen gingen jedoch spontan zurück innerhalb kürzester Zeit. Es kam so gut wie nie zu einer Eitersekretion. Von 2 solchen Augen wurde ebenfalls

[1] Für die fachärztlichen Ratschläge, die uns bei der Diagnosestellung Herr Priv.-Doz. Dr. *Riehm* von der Universitäts-Augenklinik erteilt hat, sei ihm an dieser Stelle bestens gedankt.

[2] Senföl zu gleichen Teilen mit 96% Alkohol, davon 6 Tropfen auf 100 ccm Wasser.

abgeimpft — mit einem negativen Resultat. Es handelte sich augenscheinlich um bloße Folge des Brandtraumas.

Ein Unterschied in der Wirkung von verschiedenen Dosen des Leerserums ließ sich bei der kleinen Gesamtzahl der Versuchstiere nicht feststellen. *Soweit also die Leerserumtiere dieser Serie vom Frühtode an Diphtherie — und das waren nur 3 von 20 — verschont blieben, verloren sie alle das kranke Auge durch Panophthalmie, ja der Prozeß griff sogar auf das gesunde Auge zum Teil über.*

Die drei Kontrolltiere gingen innerhalb der zwei ersten Krankheitstage ein.

In der Tab. 2 sind 16 weitere, analog infizierte und behandelte Tiere der Serie 4 zusammengestellt.

6 derselben erhielten je 500 I.E. des Diphtherieserums, 6 weitere je 1 ccm Leerserum. 4 Tiere blieben als Kontrollen.

Wie aus der Tab. 2 hervorgeht, starben von den 6 Leerserumtieren 4 innerhalb des 2. und 3. Krankheitstages an akuter Diphtherieintoxikation. Von den beiden übrigen verlor das eine Tier das rechte, das andere beide Augen an Panophthalmie. Das auf dem einen Auge erblindete Tier starb in der 2. Krankheitswoche an Diphtheriespättod. Von den 6 Diphtherieserumtieren starb keines. Bei 2 war das rechte Auge bereits in der 1. Woche, bei 2 in der 2., bei 2 weiteren erst in der 5. Woche bis auf kaum merkliche Corneatrübung gesund. Die Diphtherieserumtiere erholten sich also vollkommen, von 6 Leerserumtieren blieb nur 1 am Leben, und dieses büßte beide Augen ein. Das erst in der 2. Krankheitswoche gestorbene Tier verlor das rechte Auge. Die 4 Kontrolltiere verendeten innerhalb 2—3 Krankheitstagen.

Die Resultate dieser beiden Serien lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Alle *nichtbehandelten Kontrolltiere* gingen innerhalb 2—3 Tagen an der diphtherischen Conjunctivalinfektion unter den Erscheinungen einer akuten Diphtherieinfektion ein.

2. Die Infektion konnte *mit Erfolg durch Anwendung des 500fachen Diphtherieserums* (250, 500 bzw. 1000 I.E.[1]) *bekämpft werden.* Von 26 behandelten Tieren starben 2. Unter 24 überlebenden erholte sich das infizierte Auge nach mehr oder weniger langer Erkrankung bei 19 Tieren vollkommen. Bei 3 weiteren entstand eine chronische Corneal-, Conjunctival- sowie Lidhautdiphtherie, die bis jetzt (über 9 Wochen) nicht abgeklungen ist. Nur bei 2 Tieren ging das rechte Auge verloren. Dosen von 1000 I.E. waren von einer besseren therapeutischen Wirksamkeit als die von 500 bzw. 250 I.E.

[1] Es ist nicht ausgeschlossen, daß noch kleinere Dosen ausreichen würden; es liegt jedoch nicht in unserer Absicht, sich mit dem Dosierungsproblem hier zu befassen.

Tabelle 2.

Behandlungsart	Zahl der Tiere	Diphtherie*frühtod* am . . . Krankheitstage					Zusammen	*Rechtes* Auge blind	*Beide* Augen blind	Chronische Erkrankung des rechten Auges	*Rechtes* Auge vorübergeh. erkrankt. Gesund in der . . . Krankheitswoche						Stets gesund geblieben	*Spättod* in der . . . Krankheitswoche				*Vollkommen gesund geworden*	Am Leben geblieben
		1.	2.	3.	4.	5.–7.					1.	2.	3.	4.	5.	6.		2.	3.	4.		
Diphtherieserum:																							
500 I.E. (1 ccm)	6	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	2	2	·	·	2	·	·	·	·	6	6
Leerserum:																							
1 ccm	6	·	2	2	·	·	4	1	1	·	·	·	·	·	·	·	·	1	·	·	0	0
Kontrollen . . .	4	·	2	2	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	0	0

3. Von 26 Leerserumtieren starben 21 an diphtherischer Frühintoxikation; 3 erlagen dem Spättod. Von den 2 überlebenden Tieren verlor 1 sein rechtes Auge durch Panophthalmie, das andere auch das linke, welches sich erst nachträglich infizierte. Von den drei an Spätdiphtherie eingegangenen Tieren zeigten zwei eine beiderseitige, eines nur rechtsseitige Panophthalmie. Bei den Diphtherieserumtieren kam die Spontaninfektion des linken Auges nicht vor. Das spricht in dem Sinne, daß das Diphtherieserum nicht nur eine therapeutische, sondern auch eine prophylaktische Wirkung entwickelt hat. Bei Verabfolgung höherer Leerserumdosen war eine Besserung der Resultate innerhalb unserer Zahlen nicht zu beobachten.

Es wäre jedoch verfrüht, aus den obigen Resultaten zu schließen, daß dem Leerserum so gut wie gar keine therapeutische Wirksamkeit gegenüber der Diphtherieinfektion zukommt. In der Tab. 3 sind die Resultate *unserer 5. Serie* zusammengestellt. 11 Tiere erhielten je 2000 (5 Tiere) bzw. 1000 (6 Tiere) I.E. des Diphtherieserums. Dementsprechend erhielten 6 weitere Tiere je 4 ccm und 5 je 2 ccm Leerserum. 4 Tiere blieben unbehandelt.

Diesmal war die Virulenz der Stäbchen augenscheinlich schwächer wie in den beiden vorigen Serien. Jedenfalls sind sowohl von 11 mit Diphtherieserum gespritzten (von den 1000 I.E.-Tieren) wie auch von 11 mit Leerserum gespritzten Tieren nur je 2 dem Diphtheriefrühtod erlegen. 2 von den Tieren mit 2000 I.E. und 1 Leerserumtier gingen an Diphtheriespättod zugrunde. Die 4 Kontrolltiere starben innerhalb 4 Tagen an Diphtherieintoxikation.

Tabelle 3.

Behandlungsart	Zahl der Tiere	Diphtherie*frühtod* am ... Krankheitstage					Zusammen	*Rechtes*[1] Auge blind	*Beide* Augen blind	Chronische Erkrankung des rechten Auges	*Rechtes*[1] Auge vorübergeh. erkrankt. Gesund in der ... Krankheitswoche						Stets gesund[2] geblieben	*Spättod*[3] in der ... Krankheitswoche			*Vollkommen gesund geworden*	Am Leben geblieben
		1.	2.	3.	4.	5.—7.					1.	2.	3.	4.	5.	6.		2.	3.	4.		
Diphtherieserum:																						
2000 I.E. (2 ccm)	**5**	·	·	·	·	·	·	·	·	·	4	·	·	·	·	·	1	·	1	1	**3**	**3**
1000 I.E. (2 ccm)	**6**	1	1	·	·	·	2	·	·	·	3	·	1	·	·	·	·	·	·	·	**4**	**4**
Leerserum:																						
4 ccm	**6**	·	1	·	·	·	1	5	·	·	·	·	·	·	·	·	·	1	·	·	**0**	**4**
2 ccm	**5**	·	·	1	·	·	1	4	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	**0**	**4**
Kontrollen . . .	**4**	·	2	1	1	·	4	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	**0**	**0**

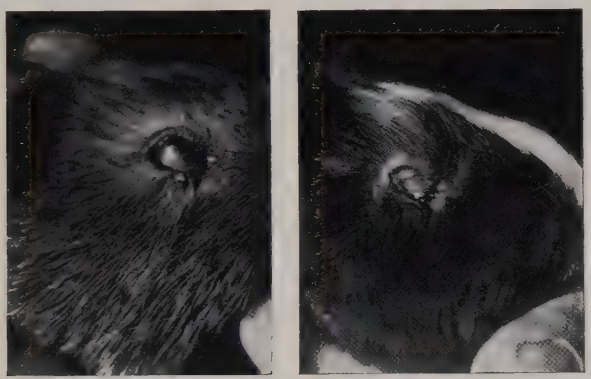
[1] Hier sind auch die an Spätdiphtherie gestorbenen Tiere mit erwähnt.

[2] Siehe Fußnote [1] zur Tab. 1.

[3] Außerdem sind 4 Tiere dieser Serie in späteren Krankheitswochen einer interkurrenten Infektion erlegen (multiple Abscesse in der Milz, Leber und Lungen; aus dem Eiter konnten Gram-negative, schleimig wachsende Diplostäbchen gezüchtet werden). In der Tabelle sind diese Todesfälle unvermerkt geblieben. Da die Stallseuche unter den übrigen Stalltieren nicht vorgekommen ist wäre die Möglichkeit einer Resistenzverminderung durch vorherige Diphtherieinfektion nicht ausgeschlossen.

Es blieben also zuerst von 11 Leerserumtieren 9, später 8 erhalten. *Die Leerserumtherapie konnte hier bei geringerer Wucht der Infektion ungefähr ebensoviel kranke Meerschweinchen retten wie das eigentliche Diphtherieserum.* Daß diese günstigen Resultate nur durch die erhöhte Menge — 4 ccm — des Leerserums erzielt wurden, erscheint wenig wahrscheinlich, denn auch die 2 ccm reichten zur Rettung der Tiere aus; aus 7 Tieren der Tab. 1, die ebenfalls je 2 ccm erhielten, starben alle 7.

Desto auffallender war der Unterschied im Verlauf der Augenerkrankung. Denn von den 9 überlebenden Serumtieren erkrankte das eine gar nicht, 7 machten eitrige Conjunctivitis des rechten Auges innerhalb



1 *2*

Abb. 1.

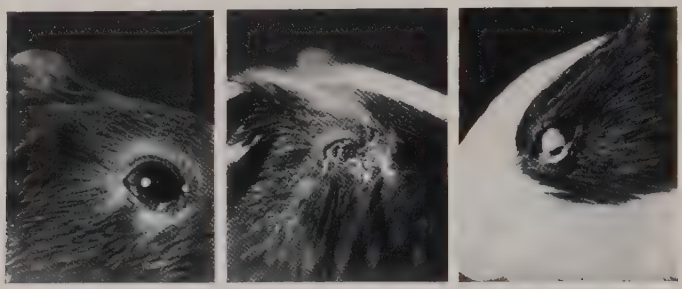
1 = Prot.-Nr. 177. 6. Krankheitstag. Behandlung mit 1000 I.E. (2 ccm) Diphtherieserum intramuskulär.

2 = Prot.-Nr. 186. 6. Krankheitstag. Behandlung mit 2 ccm antitoxinfreien Serums intramuskulär.

2—6 Tagen durch. Nur das eine Tier war 17 Tage krank. *Bei allen diesen Tieren kam es zu einer vollkommenen Heilung. Dagegen verloren von den 9 überlebenden Leerserumtieren alle 9 ihr Auge an Panophthalmie.*

Die Abb. 1—3 geben die typischen Fälle der diphtherischen Augenerkrankung wieder. Die Aufnahmen 1 und 2 der Abb. 1 zeigen die rechten Augen von 2 Paralleltieren der Serie 3 am 6. Krankheitstage fixiert. Das Tier 1 (Prot.-Nr. 177) erhielt seinerzeit 1000 I.E. intramuskulär; auf dem Bilde sieht man von der überstandenen Infektion des Auges nur noch eine Trübung der Cornea nebst einer leichten Ulceration des Unterlides. Das Auge des Tieres 2 (Prot.-Nr. 186) zeigt eine stark getrübte, ulcerierte, mit Eiter bedeckte Cornea. Eitersekretion und starke Ulceration des unteren Lides. Dieses Tier erhielt seinerzeit 2 ccm Leerserum. Bei ihm kam es übrigens auch zu einer spontanen Infektion des linken Auges.

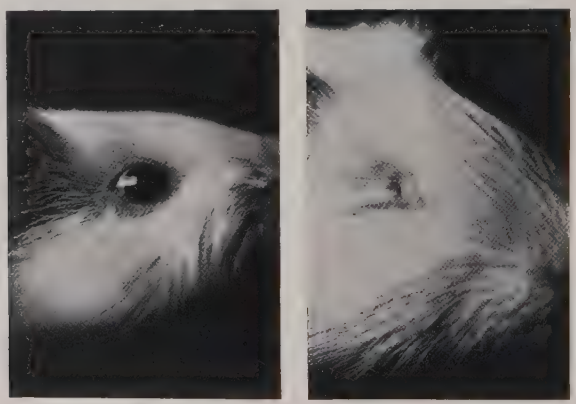
Die Abb. 2 (Aufnahmen 3, 4, 5) gibt dieselben Tiere wieder, 5 Tage später am 11. Krankheitstage. Auf der Aufnahme 3 ist das jetzt vollkommen befundlose Auge des Tieres 177 (Abb. 1, 1) wiedergegeben. Eine kleine narbige Einziehung am Unterlide ist das einzige Zeichen der überstandenen Infektion. Aufnahme 4 gibt das rechte (s. Abb. 1, 2)



3 *4* *5*

Abb. 2.

3 = Prot.-Nr. 177. Dasselbe Tier wie im Bild 1, 1 am 11. Krankheitstag.
4 = Prot.-Nr. 186. Dasselbe Tier wie im Bild 1, 2 am 11. Krankheitstag.
5 = Prot.-Nr. 186. Das linke Auge des Tieres im Bilde 1, 2 und 2, 4 am 11. Krankheitstage.



6 *7*

Abb. 3.

6 = Prot.-Nr. 145. 5. Krankheitswoche Behandlung mit 1000 I. E. intramuskulär.
7 = Prot.-Nr. 153. 5. Krankheitswoche Behandlung mit 4 ccm Leerserum intramuskulär.

bereits durch Panophthalmie zerstörte und Aufnahme 5 das linke, ebenfalls an Panophthalmie erkrankte Auge wieder. Dieses Tier ist 11 Tage später an Spätdiphtherie gestorben. Beide Bulbi waren in eitrige Massen verwandelt.

Die Abb. 3, Aufnahmen 6 und 7, zeigt je 1 Tier, welches 1000 I.E. (Abb. 3, 6) und 1 Tier, welches 4 ccm Leerserum (Abb. 3, 7) erhalten

haben (Serie 5). Die Bilder sind in der 5. Woche nach der Infektion aufgenommen. Beide Tiere sind klinisch vollkommen gesund. Dem Diphtherieserumtier merkt man die überstandene schwere Conjunctivitis nicht an. Beim Leerserumtier fehlt das an Panophthalmie zugrunde gegangene Auge, man sieht nur die Narbe.

Aus unseren drei letzten Serien geht hervor:

1. *eine weitgehende Überlegenheit des spezifischen Diphtherieserums über dem Leerserum.* Bei einer schwereren Infektion ist es allein imstande, das Leben der Mehrzahl der kranken Tiere zu retten. Auch das kranke Auge aller überlebenden Tiere bleibt erhalten. Es verleiht ebenfalls den Tieren einen Schutz gegen eine Spontaninfektion des gesunden Kontrollauges;

2. erwies sich, daß *auch dem Leerserum, wenigstens soweit eine leichtere Infektion vorliegt, eine beachtliche therapeutische Wirksamkeit zukommt.* In der 5. Serie konnte es ebensoviel Tiere vom Tode retten wie das spezifische antitoxinhaltige Serum. Nur in seinem Einfluß auf den Verlauf der Augenerkrankung blieb das antitoxinfreie Serum hinter dem spezifischen Serum zurück. Alle mit Leerserum behandelten überlebenden Tiere verloren ihr krankes Auge an Panophthalmie.

Der Mechanismus der therapeutischen Wirksamkeit des Leerserums entzieht sich vorläufig unserer Kenntnis. Es reiht sich in die wohlbekannten aspezifischen therapeutischen Erfolge des Serums bei zahlreichen infektiösen Prozessen (s. dazu *v. Groer*). Wir sehen zur Zeit keine Notwendigkeit, uns mit wenig erklärenden Hilfsannahmen, wie etwa eine Steigerung der unspezifischen Resistenz des Organismus bzw. Steigerung der bactericiden Kräfte desselben usw. zu behelfen.

Auf Grund dieser Resultate glauben wir mit Entschiedenheit uns auch gegen die Bingelsche und Hottingersche Auffassung, die Wirksamkeit des Leerserums sei der des Diphtherieserums gleich, auftreten zu müssen. Es sei jedoch andererseits noch nachdrücklich hervorgehoben, daß die beiden Autoren insofern richtig beobachtet haben, als auch dem antitoxinfreien Serum bei Diphtherie zweifellos eine nicht zu unterschätzende therapeutische Wirksamkeit zukommt.

Es könnte uns noch ein oft hervorgehobener Einwand (siehe *Friedberger*) gemacht werden; man dürfte nicht die an den Meerschweinchen erhobenen Resultate auf den Menschen übertragen. Wir können uns diesem Einwand keineswegs anschließen. Es erscheint uns vielmehr als gekünstelt, anzunehmen, daß bei einer von 2 Tierarten, die sonst auf das Diphtheriegift wie Infektion so ähnlich reagieren (bei Conjunctivalinfektion ist diese Ähnlichkeit besonders überraschend), das Serum durch seine Antitoxine (Meerschweinchen), bei anderer (Mensch) durch seinen Proteingehalt therapeutisch wirke.

Es sind übrigens seinerzeit die *Bingel*schen Untersuchungen von *Feer, Brückner, Herzfeld, H. Meyer* auch an diphtheriekranken Menschen nachgeprüft worden. Hierbei zeigte sich eine weitgehende Übereinstimmung mit den Befunden bei der experimentellen bacillären Infektion an Meerschweinchen. *Bingels* Resultate konnten keineswegs bestätigt werden. Der Rachen reinigte sich nach dem Leerserum langsamer, Fortschreiten und Rezidivieren der Beläge gar ein Entstehen der sekundären Larynxdiphtherie sind beobachtet worden. In vielen Fällen mußte nachträglich zur Injektion des Diphtherieserums gegriffen werden. Und es sind vor allem leichtere und leichteste Fälle gewählt worden. *Birk* vermißte bei dem Leerserum auch eine Schutzwirkung gegen Diphtherieinfektion. Wenn andererseits *Bingel* an seinem größeren Material entgegengesetzte Resultate erhalten hat, so sei darauf hingewiesen, daß *Herzfeld*, wie auch *v. Gröer, Bonhoff* und *Brückner* ihm wichtige methodologische und statistische Fehler nachgewiesen haben (Ungleichmäßigkeit und Kleinheit der Dosen, die nicht genügende Berücksichtigung der Schwere und der Lokalisation der Erkrankung, des Krankheitstages, des Alters der Patienten usw.). Das macht *Bingels* Resultate problematisch und revisionsbedürftig. Sein Standpunkt wird auch von *Czerny, Klotz, Karger, v. Starck* abgelehnt.

Es sei andererseits in bezug auf die *Hottinger*schen und *Bingel*schen Erfolge mit Leerserum hervorgehoben, daß es zweifellos Diphtheriefälle gibt, die wahrscheinlich auch ohne Serumbehandlung gesund werden können (s. auch *v. Gröer*). *Feer* verhält sich mit der Serotherapie bei über 6—8 Jahre alten Kindern bei ganz leichter lokaler Diphtherie der Tonsillen zuwartend (S. 622). In *Bies* Klinik (Kopenhagen) blieben 1921—1925 von 4819 Fällen etwa ein Drittel leichter Fälle unbehandelt (*Heckscher*). *Rolly* fand keinen deutlichen Unterschied zwischen 450 behandelten und 150 unbehandelten Fällen. *Grisson* hat in seiner Privatpraxis (über 20 Jahre hindurch) nur mit Kalium chloricum und Acidum hydrochloricum behandelt und nur 2 Todesfälle erlebt. *Mayer* verlor unter 60 Fällen, die er mit Eis behandelte, nur 1 Kind, *Bonnefin* unter 427 Fällen bei lokaler Behandlung nur 37 Fälle = 8,6% (beide zit. nach *Hansemann*). Ebensowenig wie aus diesem zufälligen, an einem leichteren Material gewonnenen Resultaten der Schluß gezogen werden darf, das Serum sei überhaupt unwirksam (diesen Schluß ziehen übrigens von den genannten Autoren nur die 3 letzten), ebensowenig beweist das geringe, vor allem aus mittelschweren Fällen bestehende Material *Hottingers* die gleiche Wirksamkeit des Diphtherie- und Leerserums.

Aber selbst, wenn wir alle diese Überlegungen außer acht lassen, sei daran erinnert, daß es nach den Ergebnissen unserer Versuche auch *das Leerserum in einem gewissen Grade therapeutisch wirksam ist.* Es ist also durchaus möglich, daß *Hottinger* bei Behandlung seiner 30 Leer-

serumpatienten, von welchen 26 leichte bis mittelschwere Fälle sind, die gleichen Resultate wie mit dem spezifischen Diphtherieserum erhalten hat. *Das beweist aber noch keineswegs die therapeutische Gleichwertigkeit beider Seren.*

Wir glauben jedenfalls, daß in Übereinstimmung mit den Autoren, die die Bingelschen Resultate klinisch nachgeprüft haben, unsere bei bacillärer Diphtherieinfektion des Meerschweinchens erhaltenen therapeutischen Resultate auch auf die Klinik des Menschen übertragen zu können. Das Diphtherieserum ist hiermit bei Diphtherie von einer unübertroffenen spezifischen Wirksamkeit. Der Kliniker wie Praktiker muß an seinem Gebrauch nach wie vor festhalten. Das Leerserum dagegen, dem nur eine geringe unspezifische therapeutische Wirksamkeit bei der Diphtherie zukommt, kann höchstens als ein Notersatz für das Diphtherieserum gebraucht werden.

Noch eine Nebenbeobachtung sei mitgeteilt. Es fiel uns auf, daß alle Tiere, die innerhalb der ersten Tage an akuter Diphtherieintoxikation starben, stets einen relativ wenig vorgeschrittenen Krankheitsprozeß am Auge zeigten. In der Tab. 4 sind alle 77 tote Tiere unserer 5 Serien zusammengestellt.

Tabelle 4.

	Tiere gestorben am . . . Krankheitstage					Später	Das rechte Auge erkrankt
	1.	2.	3.	4.	5.—7.		
	15 (45,4%)	—	—	—	—	—	Leichte Conjunctivitis
	13 (39,4%)	8 (36,3%)	—	—	—	—	Stärkere z. T. eitrige Conjunctivitis
	5 (15,2%)	13 (59,1%)	11 (78,6%)	1	—	—	Schwere eitrige Conjunctivitis
	—	1 (4,6%)	3 (21,4%)	—	1	6	Panophthalmie
Gesamtzahl	33	22	14	1	1	6	

Man ersieht, daß unter 33 am 1. Krankheitstag gestorbenen Tieren in 45,4% eine leichte und nur in 15,2% eine schwere Conjunctivitis bestanden hat. Von den 14 am 3. Krankheitstag gestorbenen Tieren zeigten 11 eine schwere Conjunctivitis und 3 sogar eine Panophthalmie. Von den 6 Ende der 1. Woche bzw. später gestorbenen Tieren zeigten alle eine Panophthalmie. Insbesondere sei hervorgehoben, daß unter 23 am 1. Krankheitstag gestorbenen Tieren der Serie 2 nur einmal es zu einer ausgesprochenen eitrigen Conjunctivitis kam. Bei 13 Tieren war die Conjunctivitis nur gering. Unter 4 am 2. Krankheitstag eingegangenen Tieren zeigten 3 eine schwere eitrige, 1 eine ausgesprochene Conjunctivitis. Unter 10 gestorbenen Tieren der 1. Serie starb das eine

am 9. Krankheitstage. Nur dies Tier zeigte eine Panophthalmie. Von 9 an 2 ersten Krankheitstagen gestorbenen Tieren zeigte das eine eine leichte, 4 eine mäßige und 4 eine schwere Conjunctivitis. *In diesen beiden Serien wurde, wie oben erwähnt, mit Reinkulturen infiziert. Es besteht somit keine Parallelität zwischen dem Grade der Vergiftung und der lokalen diphtherischen Veränderungen.* Die innerhalb des 1. Tages gestorbenen Tiere zeigten meist ganz unbedeutende lokale Erscheinungen. Das erinnert uns an die seltenen Fälle der foudroyanten menschlichen Diphtherie[1], wo ebenfalls eine schwerste ektotoxische Vergiftung bei einem manchmal auffallend unbedeutenden lokalen Befunde auftritt. Auch steht diese Feststellung im Widerspruch mit der Meinung, die die schweren, zum Teil nekrotischen Rachenerscheinungen und das Befallensein des lymphatischen Rachenringes bei schwersten invasiven (septischen) Diphtherieformen auf eine direkte Auswirkung von besonders virulenten Diphtheriebacillen zurückführen will. Denn eine Steigerung der Virulenz bedeutet nichts weiteres als eine besonders hohe Vermehrungsfähigkeit der Erreger und hiermit eine besonders reichliche Giftproduktion. In obigen Versuchen führte auch eine besondere Massivität der Bacilleninfektion in den Serien 1 und 2 zu keiner Steigerung der lokalen Erscheinungen. Auch von den Vaginalinfektionen der Serie 1 zeigte nur 1 Tier eine deutlichere Rötung und Beläge der Vagina. So dürfte auch mit der Virulenzsteigerung der Diphtheriestäbchen zwar eine besonders schwere Intoxikation keineswegs jedoch eine Steigerung der lokalen Erscheinungen erwartet werden. Eine solche ist jedoch sowohl für die stürmischen schwersten wie leichten Fälle der invasiven Diphtherie besonders charakteristisch.

Zusammenfassung.

Die therapeutische Wirksamkeit des spezifischen Diphtherieserums und des antitoxinfreien Pferdeserums wird an der Hand von mit Conjunctivaldiphtherie infizierten Meerschweinchen geprüft.

Dabei läßt sich folgendes feststellen:

1. Das spezifische Diphtherieserum erweist sich sowohl bei der Behebung der tödlichen Intoxikation wie bei der Heilung des lokalen Krankheitsprozesses dem Leerserum bei weitem überlegen.

2. Andererseits kann auch das Leerserum bei leichteren Infektionen eine nicht unbeträchtliche, ebenfalls lebensrettende therapeutische Wirkung entfalten. Im Gegensatz zu dem spezifischen Serum reichte jedoch diese Wirksamkeit innerhalb unserer Versuchsbedingungen nicht aus, um das erkrankte Auge vor Untergang zu schützen.

[1] Ausführlicher darüber an einer anderen Stelle.

3. Bei der Behandlung des diphtheriekranken Menschen kommt nach wie vor nur das antitoxinhaltige Serum in Frage. Die alleinige Anwendung des Leerserums hat in der Praxis zu unterbleiben.

4. Die an akuter Diphtherieintoxikation eingegangenen Tiere zeigten stets einen geringen lokalen Befund. Das steht insbesondere in den Fällen, wo die Infektion massiv war, mit der Auffassung — die schweren lokalen Erscheinungen der malignen Fälle der invasiven Diphtherie seien auf gesteigerte Virulenz der Erreger zurückzuführen — im Widerspruch.

Literaturverzeichnis.

Biberstein, Die Diphtherie der Haut. Handbuch der Hautkrankheiten von Jadassohn **9**, 145 (1929). — *Bingel*, Dtsch. Arch. klin. Med. **125**, 284 (1918). — *Birk*, Med. Klin. **1919**, 891. — *Bonhoff*, Dtsch. med. Wschr. **1918**, 1153. — *Brückner*, Münch. med. Wschr. **1919**, 698. — *Bürgers* u. *v. Bormann*, Z. Immun-forsch. **76**, 1 (1932). — *Czerny*, Berl. klin. Wschr. **1918**, 1137. — *Dölter*, Mschr. Kinderheilk. **34**, 198 (1926). — *Feer*, Münch. med. Wschr. **1919**, 343 — Lehrbuch der Kinderheilkunde. Jena: Fischer 1930. — *Fernbach*, Dtsch. med. Wschr. **1925**, 1983; **1926**, 875. — *Finkelstein*, *Wilfand* u. *Chochol*, Z. Kinderheilk. **45**, 258 (1928). — *Friedberger*, Berl. klin. Wschr. **1919**, 151. — *Grisson*, Münch. med. Wschr. **1909**, 2607. — *v. Gröer*, Z. exper. Med. **7**, 171 (1918) — Mschr. Kinderheilk. **34**, 205 (1926). — *Hansemann*, Berl. klin. Wschr. **1894**, 1127. — *Heckscher*, Dtsch. med. Wschr. **1926**, 58. — *Henke*, Virchows Arch. **154**, 233 (1898). — *Herzfeld*, Münch. med. Wschr. **1919**, 954. — *Hottinger*, Über die maligne sog. toxische Diphtherie. Abh. aus der Kinderheilk. H. 31. Berlin: S. Karger 1932. — *Hottinger* u. *Lorenz*, Klin. Wschr. **1931**, 2351. — *Jensen*, Mschr. Kinderheilk. **52**, 346 — C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 539, 555, 577 u. 579 (1931). — *Karger*, Dtsch. med. Wschr. **1919**, 597. — *Kastenmeyer*, Arch. Kinderheilk. **67**, 365 (1919). — *Keller*, Mschr. Kinderheilk. **34**, 201 (1926). — *Klotz*, Berl. klin. Wschr. **1919**, 987. — *Kolle* u. *Schlossberger*, Med. Klin. **1919**, 1, 83, 553, 579 u. 759. — *Meyer, H.*, Dtsch. med. Wschr. **1920**, 1048. — *Meyer, S.*, Münch. med. Wschr. **1919**, 873. — *Moro*, Mschr. Kinderheilk. **34**, 193 (1926). — *Moro* u. *Keller*, Dtsch. med. Wschr. **1925**, 2118. — *Rolly*, Münch. med. Wschr. **1916**, 1427. — *Sato*, Z. Immun.forsch. **34**, 365 (1922). — *Schick*, *Kassowitz* u. *Busacchi*, Z. exper. Med. **4**, 83 (1916). — *v. Starck*, Dtsch. med. Wschr. **1921**, 258.

Würzburg, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br.
Vorstand: Prof. Dr. *C. Noeggerath.*)

Untersuchungen über die Phosphatstoffwechselstörung bei Rachitis.

VIII. Mitteilung.

Die quantitativen Verhältnisse der Glycero- und Hexosediphosphatasen in den Faeces des Menschen. (Befunde bei Rachitis, Spasmophilie, intestinalem Infantilismus und febriler Hypophosphatämie.)

Von
Walter Heymann.

(*Eingegangen am 7. März 1933.*)

Eine große Reihe lebenswichtiger Organe der Tiere und des Menschen enthalten Fermente, die organische Phosphate zu spalten und zu synthetisieren vermögen. Die Frage, ob diesen Enzymen eine Bedeutung in der Regulation des Phosphatstoffwechsels zukommt, war der Anlaß gewesen, in früheren Arbeiten die quantitativen Bestände der fermentreichsten Gewebe unter normalen Bedingungen wie unter dem Einfluß krankhafter Störungen des Phosphathaushaltes festzulegen[1]. Aus naheliegenden Gründen handelte es sich in den genannten Untersuchungen fast ausschließlich um Tierversuche. Als bemerkenswertes Ergebnis hatte sich dabei ergeben, daß das phosphatasenreichste Gewebe, nämlich die Dünndarmschleimhaut, sehr auffallende Unterschiede in der Fermentausbeute immer dann ergiebt, wenn der Gehalt des Blutes an anorganischen Phosphaten niedrig gefunden wird. Die Abnahme der Enzyme in den kranialen Dünndarmabschnitten, um die es sich im wesentlichen dabei handelt, fand sich sowohl beim ausgewachsenen wie ganz besonders stark beim rachitisch gemachten Tier.

Jede Erörterung über die mögliche Bedeutung dieses Ergebnisses für die menschliche Rachitis, wird aber erst spruchreif, wenn der Nachweis erbracht werden kann, daß dieselben Verhältnisse auch beim Menschen vorliegen.

Die Bedingungen, unter denen die Phosphatasen des Darmes beim Menschen in Abhängigkeit von der Höhe des anorganischen Blutphosphats studiert werden können, werden außerdem wesentlich zahlreicher.

In den Bereich der Untersuchungen habe ich nicht nur die mit der Pubertät beginnende „*physiologische Hypophosphatämie des Erwachsenen*“ und die des *Rachitikers* einbezogen, sondern auch noch die *Spasmophilie*, den *intestinalen Infantilismus* und die *febrile Hypophosphatämie* hinzunehmen können.

Ich habe im Rattenversuch zeigen können, daß durch Analysen des Stuhles, bei kritischer Bewertung, die Veränderungen der Fermentproduktion in der Darmschleimhaut faßbar werden. Die Konstanz der Werte, der Vergleich der Fermentzahlen an Tagen verschiedener Stuhlmengen beim gleichen Kinde, eine weitgehendste Unabhängigkeit von der Stuhlbeschaffenheit waren u. a. verwertbare Kriterien, nach denen auch bei den Untersuchungen am Menschen aus den Enzymzahlen des Stuhles, Rückschlüsse auf den Gehalt der Darmschleimhaut gezogen werden dürfen. Allerdings verdienten Analysen des Darmes selbst den Vorzug. Da aber die zur Untersuchung gelangenden Krankheiten ohne Komplikationen fast ausnahmslos zur Heilung kommen und der etwaige Einfluß interkurrenter Erkrankungen auf den Fermentbestand des Darmes reichlich unübersichtliche Verhältnisse schaffen würde, blieb trotzdem dieser Weg ungangbar, so daß in der vorliegenden Mitteilung die Bestimmungen der Glycero- und Hexosediphosphatasen ausschließlich in der Faeces vorgenommen werden konnten.

Auf die angewandte *Methode* braucht nicht ausführlich eingegangen zu werden. Sie findet sich in der Mitteilung 4 (S. 749 u. 759) und Mitteilung 6 (S. 693). Es sei nur noch kurz darauf hingewiesen, daß als eine *Fermenteinheit* die Abspaltung derjenigen Menge anorganischen Phosphats bezeichnet wird, die dem $^1/_{100}$ Teil des in Esterbindung angebotenen Phosphats entspricht, und zwar durch 7,5 mg Trockenkot in einem Glykokollpuffer einer p_H von 7,8, während 2 Stunden bei 37°. Als Fermentlösung diente: Eine Aufschwemmung von 0,15 g Trockenkot auf 20 ccm Glykokollpuffer. Als Substrat: 2% glycerinphosphorsaures Natrium (*Riedel*) und 2% hexosediphosphorsaures Natrium (I.G.Farben) in Glykokollpuffer. Die Ansätze bestanden aus 1 ccm Fermentlösung und 1 ccm Substratlösung nebst entsprechenden Leeransätzen. Davon 0,5—1,0 ccm zur Analyse nach 2stündiger Bebrütung.

Als erstes wurde der Frage nachgegangen, ob, entsprechend den früheren Befunden an der Ratte, auch beim gesunden Menschen der mit dem abschließenden Wachstum abnehmende Gehalt des Blutes an anorganischem Phosphat einer Verminderung der Stühle an Phosphatasen parallel geht. Die Tab. 1 gibt die entsprechenden Ergebnisse wieder. Sie enthält ausschließlich gesunde, fieber- und rachitisfreie Individuen.

Als Ergebnis zeigt sich eindeutig, daß *beide Fermente im Stuhl des Säuglings wesentlich konzentrierter sind als beim Klein- und Schulkind*, und daß beide Phosphatasen beim Erwachsenen mit seinen abgesunkenen Blutphosphaten eine weitere, starke Verminderung erfahren. Bevor auf die Deutung dieser Versuchsreihe eingegangen wird, in der

Tabelle 1. Der Gehalt der Stühle gesunder Säuglinge, Kleinkinder und Erwachsener an Glycero- (Gl.) und Hexosediphosphatase (Hex.).

Nr.	Säuglinge					Kinder jenseits des ersten Lebensjahres					Erwachsene				
	Name	Alter Mon.	Datum	Stuhl* Gl.	Stuhl* Hex.	Name	Alter Jahre	Datum	Stuhl* Gl.	Stuhl* Hex.	Name	Alter Jahre	Datum	Stuhl* Gl.	Stuhl* Hex.
1	T.	3	15. II. 1930	85	80	V.	3	8. V. 1930	44	48	D.	31	V. 1930	26	24
2	Z.	12	15. II. 1930	83	81	W.	2	8. V. 1930	60	54	G.	29	V. 1930	7	6
3	F.	5	21. II. 1930	68	68	G.	7	8. V. 1930	65	60	H.	30	V. 1930	3	2
4	S.	5	17. III. 1930	62	60	K.	2	8. V. 1930	46	44	S.	28	V. 1930	11	17
5	R.	1	17. III. 1930	58	45	G.	9	8. V. 1930	62	61	B.	20	V. 1930	7	28
6	M.	2	18. III. 1930	75	82	L.	10	5. II. 1932	36	37	R.	24	V. 1930	6	14
7	Z.	4	18. III. 1930	67	65	G.	6	5. II. 1932	27	28	—	—	—	—	—
8	M.	3	6. IV. 1930	70	73	H.	4	5. II. 1932	27	28	—	—	—	—	—
9	M.	5	1. IV. 1930	76	74	S.	6	5. II. 1932	20	20	—	—	—	—	—
10	H.	5	30. VII. 1930	76	83	K.	2	6. II. 1932	29	30	—	—	—	—	—
11	H.	4	4. VIII. 1930	70	50	F.	2	6. II. 1932	45	46	—	—	—	—	—
12	K.	—	20. X. 1930	66	55	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
13	W.	—	10. XI. 1930	75	74	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14	K.	—	12. XI. 1930	35	29	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15	H.	—	1. I. 1931	74	78	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16	M.	—	20. I. 1931	65	66	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
17	H.	—	20. IV. 1931	71	72	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
18	S.	—	20. IV. 1931	65	66	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
19	S.	—	29. I. 1931	74	82	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
20	L.	—	15. V. 1931	75	61	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
21	S.	—	15. VI. 1931	52	77	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
22	K.	—	26. IV. 1932	67	66	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Durchschnittswerte				72	70	—	—	—	42	38	—	—	—	10	15

* Gl. = Glycerophosphatase in Einheiten; Hex. = Hexosediphosphatase in Einheiten.

stark unterschiedliche Kotmengen und Darmlängen berücksichtigt werden müßten, seien weitere Untersuchungsergebnisse mitgeteilt, die infolge des gleichen Alters der zu vergleichenden Kinder diese Schwierigkeiten nicht enthalten.

Es sind dies Untersuchungen an Säuglingen mit *Rachitis* und *Spasmophilie*. Bei der *McCollum*-Ratte hatte ich eine starke Verminderung der Enzyme in den kranialen Dünndarmteilen nachgewiesen (Mitteilung IV), die zu einer entsprechend verminderten Ausscheidung der Fermente in der Faeces führte. Da im Bilanzversuch die P-Verluste bei der Rachitis zum größten Teil durch die vermehrte Kotausfuhr bedingt werden, war auf einen möglichen kausalgenetischen Zusammenhang mit dem Fermentverlust hingewiesen worden. Die Berücksichtigung dieser Möglichkeit erschien um so gebotener, als der Nachweis geführt wurde, daß auch diejenigen Phosphatasen von der geschilderten Veränderung befallen werden, die die säurelöslichen organischen Phosphorverbindungen der Milch zu spalten vermögen. Am menschlichen Säugling konnte außerdem gezeigt werden (Mitt. 6), daß die Werte der Glycero- und der Hexosediphosphatasen denen der „Milchphosphatasen" parallel gehen, so daß ihre Veränderungen auch auf diese, für die Verwertung der Milchphosphate sicher nicht bedeutungslosen Enzyme zu übertragen sind.

Aus den Untersuchungen, die an 18 *rachitischen Säuglingen* vorgenommen wurden, von denen während der Behandlung oder nach vollendeter Heilung 8 nachuntersucht werden konnten, ergibt sich, daß entsprechend dem Befund an der *McCollum*-Ratte, *der Phosphatasebestand der Stühle auch bei der menschlichen Rachitis eine Verminderung erfährt.* Die Enzymzahlen steigen während der Behandlung in Übereinstimmung mit der Beseitigung der Hypophosphatämie zu normalen Werten an. *Im Gegensatz zur unkomplizierten Rachitis fand sich bei der Spasmophilie bei 22 von 24 Kindern normale bis übernormale Werte*:

Während von 25 spasmophilen nur 3 Werte aufweisen, die den Durchschnittszahlen nach in die erniedrigte Zone der Rachitiker fallen, liegen unter den 18 Rachitikern die Enzymzahlen 4mal (Nr. 6, 7, 8, 11) im Bereich der Norm und 2mal (Nr. 1 und 2) noch im Bereich der Fehlerbreite der Methodik im unteren Grenzgebiet der Normzahlen gesunder Säuglinge. Bei der Schwierigkeit exakter Floriditätsdiagnose, die sich stoffwechselchemisch nur aus einer längeren Beobachtung der P- und Ca-Bestimmungen im Blut ergeben kann, ist dieses Ergebnis nicht sehr erstaunlich. Um so mehr als 3 von den 4 genannten Kindern mit Kalkwerten im Blut von 8,0 mg% an der Grenze zur Spasmophilie stehen, die, wie wir sahen, an sich mit hohen Fermentzahlen einherzugehen pflegt. Diese Kinder kamen außerdem in den Monaten zur Untersuchung, die entweder eine Häufung der Tetanien (Februar und

Tabelle 2. Stuhlphosphatasen von Säuglingen mit Rachitis, behandelter Rachitis und Spasmophilie.

Nr.	Rachitis					Behandelte Rachitis					Spasmophilien				
	Datum	Blut mg%		Stuhl		Behandlungstage	Blut mg%		Stuhl		Blut mg%		Datum	Stuhl	
		P.	Ca.	Gl.	Hex.		P.	Ca.	Gl.	Hex.	P.	Ca.		Gl.	Hex.
1	4. I. 1930	3,2	9,8	66	53	10	4,0	10,6	70	72	2,9	7,2	4. I. 1930	81	71
2	5. I. 1930	2,1	9,4	66	57	14	3,7	10,2	72	74	3,4	7,3	5. I. 1930	75	79
3	5. I. 1930	3,6	11,0	20	13	14	4,7	10,8	56	53	4,0	6,0	7. I. 1930	68	62
4	7. I. 1930	3,2	9,8	41	35	—	—	—	—	—	3,5	7,8	10. I. 1930	83	80
5	15. I. 1930	2,9	8,0	40	35	10	3,5	10,0	66	65	6,3	6,8	10. I. 1930	73	71
6	9. II. 1930	2,2	8,0	68	67	—	—	—	—	—	3,5	5,0	24. I. 1930	74	79
	10. II. 1930	—	—	64	73	—	—	—	—	—	3,7	7,2	28. I. 1930	75	78
7	10. II. 1930	2,6	8,0	66	67	—	—	—	—	—	4,3	6,0	1. II. 1930	59	60
8	18. III. 1930	2,1	10,8	65	66	14	4,1	11,0	78	76	4,6	7,0	9. II. 1930	75	67
9	28. IV. 1930	2,6	8,6	35	35	14	3,7	9,5	78	80	4,6	6,6	15. II. 1930	70	72
10	19. V. 1930	2,6	8,2	51	55	8	5,2	10,0	71	72	4,7	7,8	5. III. 1930	76	72
11	10. VII. 1930	2,8	8,0	70	61	—	—	—	—	—	5,2	8,2	15. II. 1930	86	87
12	10. VII. 1930	3,6	8,0	40	32	—	—	—	—	—	3,4	8,0	18. III. 1930	75	82
13	10. VII. 1930	3,0	9,0	53	47	—	—	—	—	—	4,5	7,0	26. III. 1930	62	59
14	26. I. 1931	3,5	8,2	24	29	—	—	—	—	—	3,1	8,0	5. V. 1930	74	74
15	3. V. 1931	3,1	9,2	20	33	10	4,7	10,2	76	67	3,2	8,0	4. VI. 1930	79	89
16	17. II. 1931	3,7	10,4	75	59	—	—	—	—	—	3,7	7,4	25. XI. 1930	86	76
17	3. IV. 1932	3,2	10,0	40	29	—	—	—	—	—	3,9	7,2	10. II. 1931	68	65
18	24. V. 1932	3,9	10,6	29	24	—	—	—	—	—	6,2	6,4	24. II. 1931	78	82
19	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4,2	4,8	6. III. 1931	52	53
20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6,1	6,2	15. III. 1930	81	75
21	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	7,2	7,4	15. XII. 1931	52	51
22	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6,5	7,7	15. XII. 1931	74	70
23	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3,7	7,0	17. II. 1931	30	31
24	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5,3	7,4	17. II. 1931	73	59
Durchschnittswerte				59	56	—	—	—	71	69	—	—	—	81	86

Gesunde Säuglinge . . . . . Gl. = 72 Hex. = 70

März) mit sich brachten, oder die, wie Fall 11, im August eine floride Rachitis an sich unwahrscheinlich machen. Wenn ferner die Abnahme der Stuhlphosphatasen quantitativ nicht dem Ausmaß entspricht, das ich bei der Rattenrachitis fand, so muß darauf hingewiesen werden, daß das Intervall der gefundenen Werte zwischen gesunden und rachitischen Säuglingen mit Sicherheit die methodische Fehlerbreite übertrifft. Berücksichtigt man ferner die Tatsache, daß unter der spezifischen Behandlung ausnahmslos eine Steigerung der Enzymausscheidung durch den Darm festzustellen war, daß weiterhin Darmlänge, wie tägliche Stuhlmengen und damit die zur Untersuchung kommenden Sekretmengen in quantitativer Hinsicht keinen wesentlichen Unterschieden unterworfen war, so erlauben diese Ergebnisse den Schluß, daß *die Phosphatasenbildung der Darmschleimhaut bei der menschlichen Rachitis eine sichere Einbuße erfährt, die unter der spezifischen Behandlung behoben wird, und daß der tetanische Säugling normale bis erhöhte Fermentzahlen aufweist.* Wir müssen feststellen, daß der in den letzten Jahren öfters betonte Befund eines unterschiedlichen Verhaltens von experimenteller Rattenrachitis und spontaner Säuglingsrachitis in diesen Fermentbefunden nicht erhoben wurde.

Von besonderem Wert mußte es sein, *Heubner-Herter*-Patienten zu untersuchen. Diese Kinder verdienten aus zweifachen Gründen besondere Beachtung. Denn so unklar die Pathogenese dieser Erkrankung auch sein mag, so sind die Ansichten darüber einig, daß wesentliche Symptome des klinischen Bildes und viele Eigentümlichkeiten des Stoffwechsels durch ein Darniederliegen der Resorptionsvorgänge im Dünndarm zu erklären sind (*Fanconi*[2]). Hinzu kommt, daß schwere Fälle des intestinalen Infantilismus eine Erniedrigung der anorganischen Blutphosphate fast nie vermissen lassen. Es war daher die Frage nach dem Zusammenhang von Hypophosphatämie und Resorptionsstörung mit dem Verlust des Darmes an Phosphatasen an diesen Kindern unter besonders geeigneten Bedingungen zu studieren. Da das Material unserer Klinik an *Heubner-Herter*schen Erkrankungen nicht ausgereicht hätte, eine genügende Anzahl Versuche vorzunehmen, habe ich Dank der liebenswürdigen Unterstützung durch Herrn Prof. *Fanconi* auch Kinder aus der Zürcher Kinderklinik mit einbeziehen können. Herrn Prof. *Fanconi* möchte ich auch noch an dieser Stelle herzlichst hierfür danken.

Die Tab. 3 enthält die entsprechenden Versuche. Sie hatten zum Ergebnis, daß *alle 8 untersuchten Kinder eine ganz beträchtliche Verminderung der untersuchten Fermente im Stuhl aufwiesen.* Ein Resultat ohne einzige Ausnahme, das sicher nicht durch das große Volumen der täglich ausgeschiedenen Stuhlmengen erklärt werden kann.

Denn es ergibt sich, daß die Enzymzahlen in keiner Weise der täglichen Stuhlmenge und seiner Beschaffenheit parallel gehen. Abgesehen

Tabelle 3.
Phosphatasen im Stuhl von Heubner-Herter-Patienten.

Nr.	Name	Alter Jahre	Datum	Blut		Stuhl	
				P.	Ca.	Gl.	Hex.
1	S.	8	18. III. 1930	3,1	10,5	11	17
			6. V. 1930	4,6	10,1	11	22
			8. IX. 1930	—	—	8	33
2	J.	2	28. I. 1930	2,6	10,0	—	—
			6. V. 1930	4,8	9,8	12	15
3	W.	2	8. II. 1930	3,0	9,5	—	—
			6. V. 1930	4,0	10,0	19	18
			6. VI. 1930	4,6	10,1	19	27
4	I.	2	2. XI. 1930	3,8	10,0	12	28
5	H.	1	15. XI. 1930	4,5	9,6	8	12
			26. I. 1931	—	—	23	22
			5. II. 1931	—	—	29	24
			27. II. 1931	—	—	28	38
6	B.	2	17. VI. 1931	3,5	10,0	10	23
			8. IX. 1931	4,5	9,6	50	54
7	S.	3	30. III. 1932	2,9	10,2	14	3
			24. IV. 1932	6,4	11,4	25	27
			30. VII. 1932	6,0	11,0	68	51
8	G.	3		4,5	10,6	33	21
Durchschnittswerte			*Vor* antirachitischer Behandlung . .			15	16
			Unter antirachitischer Behandlung .			34	40
			Gesunde Kontrollkinder			42	38

davon müßte die beim *Heubner-Herter*-Patienten vorliegende Sekretion besonders großer Darmsaftmengen die Enzymzahlen eher in die Höhe treiben. Die auch heute noch unter neuzeitlichen Behandlungsmethoden sich langsam vollziehende Besserung des Krankheitszustandes spiegelt sich in der protrahierten Besserung der Fermentausscheidung sehr schön wieder. Die Erhöhung der erniedrigten Phosphatzahlen des Blutes vollzieht sich bekanntlich bei dieser Krankheit auch unter spezifischer Therapie wesentlich langsamer als bei der Rachitis.

Diese Versuche erlauben den Schluß, daß *der Darm des an intestinalem Infantilismus leidenden Kindes* — und nach früheren Tierversuchen kommt im wesentlichen nur der Dünndarm in Frage — *eine als krankhaft zu bezeichnende Verminderung der Fermentproduktion an Glycero- und Hexosediphosphatase aufweist.* Die weitgehende Unabhängigkeit der Fermentzahlen von der Stuhlbeschaffenheit, die auch bei anderen darmkranken Kindern festgestellt wurde, schließt die Möglichkeit aus, nur eine zufällige Begleiterscheinung der *Heubner-Herter*-Stühle erfaßt zu haben. Es kann vielmehr damit gerechnet werden, daß dieser nachgewiesene „Fermentdefekt" des Dünndarmes mit der Annahme einer Resorptionsstörung beim intestinalen Infantilismus und mit dem Zu-

standekommen der Hypophosphatämie bei dieser Erkrankung ursächlich zusammenhängt. *Darüber hinaus scheint mir dieser Befund für die Pathogenese des intestinalen Infantilismus ganz allgemein von Interesse zu sein.*

Die Möglichkeit, die *Heubner-Herter*sche Erkrankung auf eine mangelhafte Fermentproduktion der Schleimhaut des Magendarmkanals zurückzuführen, ist schon des öfteren besprochen worden. Die Ablehnung dieser Auffassung beruht aber, soweit ich die Literatur übersehe, auf Untersuchungen älteren Datums (*Eckert*[3] 1912, *Freeman*[4] 1911, *Still*[5] 1918, *Miller*[6] 1923). Nun sind es aber gerade Fermentuntersuchungen, die unter dem Einfluß der Entwicklung der physikalischen Chemie in den letzten 10 Jahren in ihren exakten Versuchsbedingungen einer Nachprüfung bedürften. Die Ablehnung obiger Auffassung darf sich daher bis dahin nicht auf Untersuchungen berufen, die den neuzeitlichen Anforderungen nicht mehr entsprechen. Es wäre eine willkürliche Annahme, wollte man in dem von mir nachgewiesenen Fermentfehler einen nur auf die untersuchten Enzyme beschränkten Defekt sehen. Es muß vielehr Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, die Bildung auch anderer Fermente in der Darmschleimhaut von *Heubner-Herter*-Kindern zu untersuchen.

Zum Schluß sei noch über Versuche berichtet, die an rachitisfreien Säuglingen mit *febril bedingter Hypophosphatämie* vorgenommen wurden. Über das Zustandekommen dieser Hypophosphatämie wissen wir noch sehr wenig. Vieles scheint dafür zu sprechen, daß sie in ihrem Entstehungsmechanismus von der ausschließlich durch Rachitis bedingten zu trennen ist.

Die febrile Hypophosphatämie geht, wie die Tab. 4 zeigt, denn auch in der Tat nicht mit einer Verminderung der Phosphatasezahlen im

Tabelle 4. Stuhlphosphatasen bei Säuglingen mit febril bedingter Hypophosphatämie.

Nr.	Datum	Diagnose	Fieber	Blut		Stuhl	
				P.	Ca.	Gl.	Hex.
1	25. I. 1930	Sepsis	39	3,0	8,2	75	77
2	18. II. 1930	Osteomyelitis .	40	3,2	10,0	76	79
						69	65
3	14. III. 1930	Pneumonie . . .	40	2,1	9,8	75	65
	1. IV. 1930		37	6,7	11,0	82	82
4	26. III. 1930	Pneumonie . . .	39	3,0	10,6	76	76
5	28. IV. 1930	Pneumonie . . .	40	2,4	8,6	74	81
6	30. VII. 1930	Pneumonie . . .	39	3,4	9,4	65	68
7	12. XI. 1930	Pachymeningitis	38	4,0	9,0	81	65
8	29. II. 1930	Pneumonie . . .	40	2,6	7,8	81	86
		Durchschnittswerte				76	75
		Fieberfreie gesunde Säuglinge				72	70

Stuhl einher. Die Werte bewegen sich vielmehr im Bereich der bei gesunden Säuglingen festgestellten Normzahlen.

Zusammenfassung.

Die in früheren Arbeiten gefundene Abnahme der Glycero- und Hexosediphosphatase in der Darmschleimhaut der rachitisch gemachten Ratte und bei der dem Wachstum folgenden Abnahme der anorganischen Blutphosphate wurde durch quantitative Bestimmungen derselben Enzyme in den Stühlen beim Menschen überprüft. Es konnten außerdem Störungen des Phosphatstoffwechsels in den Bereich der Untersuchungen gezogen werden, die an der Ratte nicht studiert werden können. Folgende Befunde wurden erhoben:

1. Mit der dem Wachstum koordinierten Abnahme der anorganischen Blutphosphate geht auch beim Menschen eine Abnahme der in der Darmschleimhaut gebildeten Phosphatasen parallel. Die Durchschnittszahlen (in Einheiten) verhalten sich für *Säugling: Kleinkind: Erwachsene* wie 71:40:12.

2. Bei der unkomplizierten Rachitis des menschlichen Säuglings ist die Phosphatasenkonzentration der Stühle auf 58 E. erniedrigt (18 Fälle).

3. Bei 25 Fällen von Spasmophilie fand sich im Gegensatz zum Rachitiker eine Erhöhung auf 83 E.

4. Beim intestinalen Infantilismus wurde in 8 Fällen ausnahmslos eine Verminderung der Phosphatasenausscheidung um über 50% festgestellt. Die mögliche Bedeutung dieses Befundes auch für die Pathogenese der *Heubner-Herter*schen Erkrankung wird besprochen.

5. Die febrile Hypophosphatämie des Säuglings geht im Gegensatz zur Rachitis mit normalen Enzymzahlen einher (8 Fälle).

Die dem abschließenden Wachstum parallel gehende Erniedrigung der anorganischen Blutphosphate, die Hypophosphatämie des Rachitikers und des *Heubner-Herter*-Patienten gehen also im Gegensatz zur febrilen Hypophosphatämie und zur Spasmophilie mit einer verminderten Ausscheidung der Glycero- und Hexosediphosphatase in den Faeces einher.

Diese Befunde geben zu denken. Sie beweisen noch keineswegs die Möglichkeit, die Hypophosphatämie des Rachitikers auf eine Resorptionsstörung zurückzuführen. Es wird über weitere Untersuchungen, die z. Z. zu dieser Frage vorgenommen werden, berichtet werden.

Literaturverzeichnis.

[1] *Heymann*, Z. Kinderheilk. **49** (1930) u. **51** (1931). — [2] *Fanconi*, Beihefte z. Jb. Kinderheilk. **1928**. — [3] *Eckert*, Berl. klin. Wschr. **1912**. — [4] *Freeman*, Amer. J. Dis. Childr. **1911**. — [6] *Still*, Lancet **96** (1918). — [6] *Miller*, Arch. of Pediatr. **40** (1923).

(Aus dem Kaiserin Auguste Victoria-Haus, Berlin-Charlottenburg.)

Beiträge zur Pathogenese des Säuglingsdurchfalls.

(I. Mitteilung.)

Von

H. Langer und **I. Pipirs.**

Mit 1 Textabbildung.

(*Eingegangen am 20. März 1933.*)

Die Dünndarmbesiedelung mit Bacterium coli bildet die erste und wichtigste tatsächliche Feststellung zur Pathogenese des Säuglingsdurchfalls. Sie bezeichnet den Ausgangspunkt für alle weiteren Untersuchungen. Wurde sie zunächst als endogene Invasion in den normalerweise keimarmen Dünndarm aufgefaßt, so hat neuerdings *Adam* die alte Vorstellung von *Escherich* aufgenommen, nach der eine fremde Colirasse von außen eindringe und Krankheit hervorrufe. Nach *Adam* liegt bei der Dyspepsie eine Infektion mit gut charakterisierten Coliarten vor, die normalerweise nicht oder nur in einem verschwindenden Bruchteil der Fälle im Darm des gesunden Säuglings angetroffen werden (Dyspepsiecoli).

Daß bei der Dyspepsie Colirassen mit besonderen Eigenschaften (starkes Wucherungsvermögen) überwiegen, hat zuerst *Langer* mit der Methode des antagonistischen Index (*Nissle*) gezeigt und zugleich klargelegt, daß die durch starkes Wucherungsvermögen gekennzeichneten Stämme vorwiegend bei künstlicher Ernährung gefunden werden, während sie bei Frauenmilchnahrung zurückgedrängt erscheinen. Während *Langer* in der Ansiedlung dieser Coliarten nur einen Faktor der Dyspepsiebereitschaft sah, faßt *Adam* die Dyspepsie als eine echte Infektion auf und setzt sie in Parallele zur Kälberruhr, für die die Vorstellung einer exogenen Infektion von *Jensen* u. a. begründet worden ist.

Die bei der Colibesiedlung des Dünndarms entstehenden Störungen haben *Bessau* und seine Schüler (*Catel*) mit der Säurebildung zu erklären gesucht. Nach *Catel* besteht eine gegensätzliche biologische Wirkung zwischen der bei der Coligärung vorzugsweise entstehenden Essigsäure und der bei der Enterokokkengärung entstehenden Milchsäure. *Freudenberg* lehnt die Bedeutung der Essigsäure für die Entstehung des Durch-

falls ab, in dem er darauf hinweist, daß man sehr große Mengen Essigsäure an gesunde Säuglinge verfüttern kann, ohne daß Durchfall entsteht.[1]

Moro und seine Schule (*Röthler*, *Roske*) schreiben den Aminen eine Rolle bei der Entstehung der Dyspepsie zu, nachdem in der Aminbildung im Kot ein unterschiedliches Verhalten beim gesunden und beim dyspeptischen Kinde nachgewiesen werden konnte.

Die Bedeutung der Endotoxine als unmittelbare Ursache der Darmschädigung suchte *Plantenga* zu begründen; seine Versuche sind nicht ohne Widerspruch geblieben (*Goldschmidt*).

Eine in Einzelheiten erschöpfende Darstellung der gegenwärtig für die Pathogenese des Durchfalls geltenden Anschauungen ist hier nicht beabsichtigt, da diese sich in der neueren Literatur an vielen Stellen findet (*Freudenberg*, *György* u. a.). Es genügt, die vorbezeichneten Punkte hervorzuheben, weil sie den Ausgang der vorliegenden Untersuchungen bilden. Diese schließen sich einer Gedankenrichtung an, die *Langer* bereits 1921 entwickelt hat und die im wesentlichen die alimentäre Beeinflussung der die Dyspepsie beherrschenden Coliinvasion zu analysieren sucht. Auf Grund der Tatsache, daß erst gleichzeitiges Vorhandensein von Eiweiß und Kohlehydraten optimale Wachstumsbedingungen für Bacterium coli schafft, wurde es als möglich bezeichnet, diese alimentäre Beeinflussung des Coliwachstums auf dem Wege einer qualitativ getrennten Ernährung zu erreichen, d. h. einer Ernährung, bei der der Kohlehydratanteil und der Eiweißanteil der Kost zu verschiedenen Zeiten verabfolgt werden (Intervallernährung). In ähnlichem Sinne hat später *Bessau* eine Methode der alternierenden Ernährung (Buttermilch, Reisschleim) für die praktische Anwendung bei der Dyspepsiebehandlung entwickelt.

Es scheint zunächst nicht möglich zu sein, die Wirkung der zur diätetischen Behandlung der Dyspepsie verwendeten Milchnahrungen (insbesondere Buttermilch und Eiweißmilch), bei denen es sich stets um eine Mischung von Eiweiß und Kohlehydraten handelt, aus diesem auf die Hemmung des Bakterienwachstums gerichteten Prinzips erklären zu können. Eine weitere Erschwerung für das Verständnis folgt aus der Feststellung, daß diese eiweißreichen Nährgemische zu einer Verzögerung der Magenentleerung führen, während gerade die Stagnation der Nahrung im Magen als der für die Dyspepsiebereitschaft maßgebende Faktor bezeichnet worden ist. Auch für den günstigen Einfluß des Säuregehalts der Nahrung fehlt eine Erklärung. Mit Recht betont

[1] *Anmerkung bei der Korrektur:* Neuerdings scheint *Bessau* — wie aus einem Vortrag in der Berliner Gesellschaft für Kinderheilkunde 1933 hervorgeht — der Säurewirkung nicht mehr die pathogenetische Bedeutung beizumessen, die die früheren Arbeiten seiner Schule vertreten hatten.

Freudenberg, daß die Acidität saurer Nahrung eine unmittelbar keimtötende Wirkung im Dünndarm kaum ausüben kann. Für den Magen darf allerdings die Keimhemmung der sauren Nahrung in ihrer Bedeutung nicht unterschätzt werden. Gerade weil *Demuth* in einem sehr hohen Prozentsatz (27%) bei gesunden Säuglingen 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme Bacterium coli im Magen gefunden hat, ist der leicht erweisbare keimarme Mageninhalt nach 2stündiger Verweildauer einer sauren Nahrung zum mindesten für die Abwehr der Dyspepsiebereitschaft von Bedeutung. Eine durchsichtige Erklärung für die therapeutische Wirkung der eiweißreichen, sauren Nahrungen ist auch damit nicht gewonnen, zumal auch die neutralisierte Sauernahrung die gleichen günstigen Heilwirkungen haben soll (*Moll*). So beschränken sich *Bessau*, *Rosenbaum* und *Leichtentritt* darauf, festzustellen, daß Eiweißmilch die Stagnation nicht aufhebt, daß sie aber die schädlichen Folgen vermeidet.

Die Leistung der Magenverdauung ist ein komplexer Vorgang, bei dem die ursächliche Verknüpfung der Einzelfaktoren, insbesondere das Ineinandergreifen sekretorischer und motorischer Leistungen nur schwer übersehbar ist. Geht man von der Annahme aus, daß es die Aufgabe des Magens ist, dem Dünndarm einen adäquaten Chymus zuzuführen — wobei eine sinngebende Definition dieser Formulierung zunächst aufgeschoben sein mag —, so wird man mit einer gewissen Berechtigung aus dem Studium der motorischen Leistung ein summarisches Ergebnis erwarten dürfen, das dabei den Vorteil einer methodisch leichten und dabei zuverlässigen Feststellung bietet. Tatsächlich sind die Kenntnisse über die Magenverweildauer der bei der Säuglingsernährung verwendeten Nährmischungen durch Untersuchungen von *Theile*, *Demuth* u. a. hinreichend ausgebaut. Während sich diese Untersuchungen aber vorwiegend auf die Verweildauer der Gesamtnahrung im Magen und deren Beeinflussung durch einzelne Nährstoffe beziehen, ist die Frage, wie im Gefüge der verschiedenen Nährmischungen die verschiedenen Nährstoffe den Magen verlassen, noch keineswegs entschieden.

Tobler hatte, auf Tierversuche gestützt, dargestellt, daß im Magen Labung und anschließende Sedimentierung zu einer mehr oder weniger strengen Scheidung von Molke und Gerinnsel führen. Dabei wird in einer ersten Verdauungsperiode vorwiegend der flüssige Anteil in den Darm entleert, und es bleibt im Magen die Hauptmasse des aus Casein und Fett bestehenden Gerinnsels zurück. Am Fistelhund fand *Tobler*, daß zuerst die Molke, später und langsamer die Hauptmenge des Caseins und noch langsamer das Fett entleert wird. Bei einem Hunde, dem $^5/_4$ Stunden nach einer Milchmahlzeit der Magen abgebunden und herausgenommen wurde, ergab die Untersuchung des Mageninhaltes, daß 83,6% des eingeführten N und 93,9% des eingeführten Fetts wieder-

gefunden wurden, hingegen nur 19,8% des eingeführten Milchzuckers. Dementsprechend fand *Tobler* im ausgeheberten Mageninhalt eines Säuglings mit kongenitaler Pylorusstenose nach 4 Stunden größere Mengen Fett, während die stickstoffhaltigen Nahrungsbestandteile entleert waren. Nach *Tobler* handelt es sich nicht um ein Sortierungsvermögen des Magens im Sinne von *London*, sondern um ein rascheres Abgehen der magenlöslichen Nahrungsbestandteile durch den Trennungsvorgang im Magen. Hierdurch verliert die Milch den Charakter als flüssiges Nahrungsmittel, das Gerinnsel bleibt zurück und bestimmt für den zeitlich größeren Teil des Verdauungsakts die Qualität des Mageninhalts.

Die Feststellungen von *Tobler* über die äußerliche Beschaffenheit des Mageninhalts bei Tieren sind natürlich nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar. An diesem Punkte haben insbesondere die Angriffe eingesetzt, obgleich *Tobler* selbst die gebührenden Einschränkungen gemacht hat. Die Ablehnung, die die Vorstellungen von *Tobler* heute allgemein finden, stützt sich im wesentlichen auf Untersuchungen von *Hoffmann* und *Rosenbaum*. *Rosenbaum* bezeichnet die Anschauungen *Toblers* deswegen als irrtümlich, weil Röntgenbild und autoptische Befunde einer Schichtung des Mageninhalts widersprächen. Nach *Hoffmann* und *Rosenbaum* bleibt die Zuckerkonzentration der Frauenmilch während der Magenverweildauer gleich, solange überhaupt Mageninhalt gewonnen werden kann. Bei Kuhmilch findet allerdings ein Absinken der Zuckerkonzentration statt. *Hoffmann* und *Rosenbaum* lehnen aber den naheliegenden Schluß, daß hierin die schnelle Magenpassage der Molke zum Ausdruck kommt, ab, weil sie zutreffendenfalls ein frühzeitiges Versagen der Magenausheberung erwarten, während tatsächlich die fortgesetzten Ausheberungen zeigen, daß gerade bei eiweißreicher Nahrung flüssiger Mageninhalt länger gewonnen wird als bei eiweißarmer Nahrung. Diese Überlegung dürfte schon deswegen nicht stichhaltig sein, weil die Flüssigkeit des Mageninhalts bei eiweißreicher Nahrung auf einer verstärkten Magensaftsekretion beruht, die schließlich auch von *Hoffmann* und *Rosenbaum* als Verdünnungssekretion zur Erklärung der Herabsetzung der Zuckerkonzentration herangezogen wird. Daß neben der erhöhten Magensaftsekretion auch eine beschleunigte Passage der Molke an der Herabsetzung der Zuckerkonzentration beteiligt ist, kann mit Hilfe dieser Bestimmungen der Magenzuckerkurve nicht ausgeschlossen werden. Aber auch die Bestimmung der Blutzuckerkurve bietet keine ausreichenden Unterlagen, um die Anschauungen von *Tobler* zu widerlegen. *Hoffmann* und *Rosenbaum* erwarten, daß bei rascherer Passage der Kuhmilchmolke im Vergleich zur Frauenmilchmolke die Blutzuckerkurve als Ausdruck der im Dünndarm einsetzenden Resorption bei Kuhmilch einen rascheren Anstieg zeigen müsse, während ein

eindeutiger Unterschied in den Blutzuckerkurven tatsächlich nicht zum Ausdruck kommt. Nun ist aber die Feststellung der Zuckerresorption als Ausdruck für die Schnelligkeit der Molkenentleerung für die Fragestellung nicht entscheidend; denn es handelt sich nicht um den Vergleich der Entleerungszeiten von Kuhmilchmolke und Frauenmilchmolke, sondern doch nur um die Frage, ob die Molke im Verhältnis zur Entleerungszeit des Eiweißanteils den Magen bei Kuhmilch schneller verläßt als bei Frauenmilch, d. h. ob im Sinne von *Tobler* Unterschiede in der Entleerung der einzelnen Nahrungsbestandteile bei verschiedenen Nährgemischen durch den Trennungsvorgang im Magen eintreten, wobei diese Unterschiede sehr wohl durch *verzögerte* Entleerung des Eiweißanteils einzelner Nährmischungen hervorgerufen sein können.

Es schien erforderlich zu sein, diese Fragestellung mit einer anderen Methodik aufzugreifen. Trotz entgegenstehender Bedenken haben wir uns entschlossen, mit der Methode der Ausheberung des Mageninhalts den Verlauf der Magenentleerung in bezug auf die zeitlichen Beziehungen bei der Entleerung der einzelnen Nahrungsbestandteile zu verfolgen.

Die Untersuchungen wurden nun in der Form durchgeführt, daß bei gesunden Kindern an aufeinanderfolgenden Tagen zur gleichen Tageszeit der Mageninhalt gewonnen wurde. An die Ausheberung wurde dabei eine Magenspülung angeschlossen, die so lange fortgesetzt wurde, bis das Spülwasser völlig klar abfloß. Der gesamte auf diese Weise gewonnene Mageninhalt wurde quantitativ auf Stickstoff nach *Kjeldahl* und auf Zucker nach *Fehling* untersucht. Wir haben uns in Vorversuchen von der ausreichenden Genauigkeit der Methode überzeugt. Hierfür mag Tab. 1 ein Beispiel bieten.

Tabelle 1. Zur Methodik.

Kind P (10 Mon.)	Nach 2 Stdn.		Nach 3 Stdn.		Nach 4 Stdn.	
	entleert (in % der Einfuhr)					
	N	Zucker	N	Zucker	N	Zucker
Frauenmilch	56	97	86	89	96	97
Vollmilch	61	71	95	94	91	91
Citronensäurevollmilch . . .	24	75	71	80	85	97
Buttermilch	51	56	57	71	81	80
Eiweißmilch	45	77	67	90	84	96

Bei dem 10 Monate alten Kinde P. ergibt die Analyse des Ausgeheberten Ausheberung nach 2, 3 und 4 Stunden bei Frauenmilch, Vollmilch, Citronensäurevollmilch, Buttermilch und Eiweißmilch eine gleichsinnig fortschreitende Magenentleerung. Allen früheren Beobachtungen entsprechend ist der Magen nach 4 Stunden vollständig entleert, auch nach 3 Stunden ist die Entleerung so weit vorgeschritten, daß die ana-

Tabelle 2.

Name	Alter Mon.	Diagnose	Halbmilch		Vollmilch		Citronens.-Vollm.		Buttermilch		Eiweißmilch		Frauenmilch		Bemerkung
			Nach 2 Stunden entleert (in % der Einfuhr)												
			N	Zucker	N	Zucker	N	Zucker	N	Zucker	N	Zucker	N	Zucker	
Kra.	4	Gesundes Kind	73	75	92	85	81	86	86	92	66	80	93	96	Trink-
Lan.	4	„ „	68	67	47	68	40	79	36	57	45	73	73	80	menge
Gr.	5	„ „	78	77	74	77	74	79	26	76	34	70	91	98	150 ccm
Te.	6	„ „	73	92	86	90	66	95	66	76	52	81	95	98	
Ge.	7	Leichte Dystrophie	86	83	80	91	—	—	64	84	50	82	—	—	
Le.	8	Leichte Rachitis	94	99	70	77	31	79	37	75	—	—	49	79	Trink-
Las.	8	Gesundes Kind	74	93	60	91	45	65	69	79	20	64	61	83	menge
Mi.	8	Strophulus	85	93	61	85	45	72	49	76	23	76	47	69	200 ccm
Ku.	10	Gesundes Kind	96	98	96	100	79	73	95	97	83	87	84	86	
Ga.	10	Rekonvaleszent nach Bronchitis	74	66	54	68	40	53	41	71	28	71	63	77	
Im Durchschnitt			80	84	72	83	55	75	56	78	44	76	73	85	

lytische Auswertung etwa auftretender Unterschiede in der Magenentleerung beeinträchtigt ist. Wir haben deswegen für unsere Beobachtungen grundsätzlich nur den 2 Stundenwert für die Magenentleerung verwertet. Auf die Wiedergabe sämtlicher Untersuchungsergebnisse, die sich auf eine analytische Verarbeitung von 150 Magenausheberungen beziehen, haben wir aus Raumgründen verzichtet.

In Tab. 2 sind die Untersuchungen an 10 Säuglingen im Alter von 4—10 Monaten bei Halbmilch, Vollmilch, Citronensäurevollmilch, Buttermilch, Eiweißmilch und Frauenmilch zusammengestellt. Es kann nicht überraschen, daß individuelle Schwankungen in der Entleerungszeit hervortreten. Um so eindrucksvoller ist die Feststellung, daß nach 2 Stunden die Entleerung des Molkenanteils (Zucker) doch nur innerhalb ziemlich enger Grenzen schwankt, daß also die Zusammensetzung der Nahrung keinen wesentlichen Einfluß auf die Entleerung der Molke zu haben scheint.

So beträgt der Anteil des Nahrungszuckers, der nach 2 Stunden den Magen verlassen hat, im Durchschnitt bei Frauenmilch 85%, bei Halbmilch 84%, bei Voll-

milch 83%. Er ist nur unbedeutend kleiner bei Buttermilch mit 78%, bei Eiweißmilch mit 76% und bei Citronensäurevollmilch mit 75%. Hervorzuheben ist, daß danach in der Entleerung der Molke ein Unterschied zwischen Frauenmilch und Kuhmilch nicht nachweisbar ist. Insofern können wir die Feststellungen von *Hoffmann* und *Rosenbaum* bestätigen.

Anders liegen die Dinge beim Eiweißanteil der verschiedenen Nährmischungen. Betrachten wir zunächst die einfachen Milchmischungen, Halbmilch und Vollmilch, so ergibt sich hier allerdings auch für den Eiweißanteil in Durchschnittswerten eine Magenverweildauer, die mit der des Zuckeranteils annähernd übereinstimmt. Bei Halbmilch ist nach 2 Stunden 80% des N-haltigen Mageninhalts entleert, bei Vollmilch 72% gegen 84% bzw. 83% des Nahrungszuckers. Wir müssen danach feststellen, daß bei den einfachen Milchmischungen nach der hier gewählten Methodik eine Trennung der Nahrungsbestandteile im Magen im Sinne der Toblerschen Anschauungen nicht oder nur in unbedeutendem Maße nachweisbar ist.

Ebenso wenig deutlich ist der Unterschied bei Frauenmilch. Während nach 2 Stunden 85% des Zuckers den Magen verlassen haben, beträgt die Entleerung des N-haltigen Anteils 73%. Es fällt allerdings auf, daß bei älteren Kindern wohl eine verlangsamte Entleerung des N-Anteils der Frauenmilch hervortritt, und es liegt die Annahme nahe, daß die Entmischung durch die reifende Salzsäureproduktion des Magens beim älteren Kinde bei Frauenmilch schneller zum Ausdruck kommt als bei Kuhmilch.

Unterschiede der qualitativen Magenentleerung kommen aber bei jenen Nahrungsgemischen voll zum Ausdruck, die man vielfach als Heilnahrungen bezeichnet hat, also bei Buttermilch und bei Eiweißmilch. Während auch bei diesen Nährgemischen die Entleerung des zuckerhaltigen Nahrungsanteils mit der bei einfachen Milchmischungen übereinstimmt, zeigt die Entleerung des N-haltigen Nahrungsanteils nun eine deutliche Verzögerung (bei Buttermilch 56%, bei Eiweißmilch 44% des eingeführten N, gegenüber 80% bei Halbmilch und 72% bei Vollmilch), so daß es also tatsächlich zu einer Entmischung des Mageninhalts kommt. Mit dieser Entmischung erfüllen diese Nahrungen die Forderung des eingangs aufgestellten Prinzips, dem Darm Kohlehydrate und Eiweiß in zeitlicher Trennung zuzuführen und damit die Lebensbedingungen der pathologischen Colivegetation im Dünndarm zu verschlechtern.

In der Fähigkeit, die Nahrung zu entmischen, sehen wir eine wesentliche Funktion des Magens, während es die Aufgabe der Diätetik ist, diese Fähigkeiten des Magens durch Darreichung der für die Entmischung besonders günstigen Nährgemische auszunutzen.

Diese Aufgabe hat die Diätetik bereits unbewußt in der empirischen Komposition künstlicher Nährgemische erfüllt, deren Wirkung mindestens zum Teil aus diesen Feststellungen über die Entmischung erklärbar wird.

Auch eine einfache Sauernahrung wie die Citronensäurevollmilch, die neuerdings eine große Bevorzugung auch als Dauernahrung erfährt, fördert das Prinzip der Entmischung des Mageninhalts.

Die Entleerung des N-Anteils beträgt bei Citronensäurevollmilch 55% (nach 2 Stunden). Die Gegenüberstellung zur Vollmilch zeigt, daß es nicht allein der Eiweiß*gehalt* ist, der die Entmischung begünstigt, sondern daß offenbar der *physikalische Zustand des Milcheiweißes* die Magenverweildauer beeinflußt.

Tabelle 3. Einfluß des Zuckers.

Name	Vollmilch	Vollmilch u. 5% Zucker
	N nach 2 Stdn. entleert (in % der Einfuhr)	
Te.	86	38
Pae.	66	45
Kn.	96	67
La.	60	39
Mi.	61	36
Pi.	59	25
Im Durchschnitt	71	41

So wird also vom Standpunkt der motorischen Leistung des Magens aus die eiweißreiche saure Milchnahrung als eine für den normalen Verdauungsvorgang zweckmäßige Nahrungsform erkannt, bei der durch Entmischung eine qualitativ getrennte Magenentleerung erreicht wird und so einer Begünstigung der Coliflora im oberen Dünndarmabschnitt entgegengewirkt wird. Für solche Milchnahrungen findet also die alte aus Tierversuchen abgeleitete Lehre von *Tobler* eine nachträgliche Stütze.

Es ist nun bemerkenswert, daß schon Zuckeranreicherung der Vollmilch in ähnlichem Sinne wirkt. Wie Tab. 3 zeigt, hat bei Vollmilch im Durchschnitt von 6 Versuchen der N-haltige Nahrungsanteil nach 2 Stunden zu 71% den Magen verlassen, während bei Zusatz von 5% Zucker zur Vollmilch nach 2 Stunden im Durchschnitt nur 41% entleert sind. Möglicherweise beruht dieser Unterschied darauf, daß stärkere Zuckerkonzentrationen beim Säugling als starker Saftlocker wirken (*Langer*), und daß mit der stärkeren Salzsäureproduktion im Magen die Entmischung des Mageninhalts begünstigt wird. So findet der weitverbreitete Gebrauch, der Vollmilch Zucker zuzusetzen, eine annehmbare Deutung.

Die mit dem Alter reifende Fähigkeit des Magens zur HCl-Produktion mag einen wesentlichen Faktor für den Entmischungsvorgang darstellen, mit dem auch die wachsende Resistenz des älteren Säuglings gegen dyspeptische Störungen verständlich wird. So zeigt Tab. 2 beim älteren Säugling eine erheblich bessere Entmischung der Frauenmilch als bei jungen Säuglingen. Daß auch bei älteren Säuglingen Unterschiede

zwischen Frauenmilch und Kuhmilch bestehen, wird nunmehr aus den Differenzen im Säurebildungsvermögen des Milcheiweiß verständlich. Es ist auch denkbar, daß eine Säuretherapie, wie sie neuerdings *Czerny* mehr unter dem Gesichtspunkt allgemeiner Resistenzerhöhung vorgeschlagen hat, durch Verminderung der Dyspepsiebereitschaft auf dem hier gezeigten Wege zur Wirkung kommt.

Bei der Dyspepsie führt die beschleunigte Magenentleerung zur Störung der Entmischung und damit zum ersten und vielleicht zu einem der wichtigsten Faktoren in der Pathogenese der Dyspepsie; denn es tritt nunmehr ein nicht adäquater Chymus in den Dünndarm über, der hier das Wachstum der Coliflora begünstigt.

Tabelle 4. Einfluß des Fettes.

Name	Buttermehlnahrung		Buttermehlvollmilch	
	nach 2 Stdn. entleert (in % der Einfuhr)			
	N	Zucker	N	Zucker
Pi.	67	72	43	52
Ki.	61	61	21	45
Do.	56	64	70	48
Leh.	77	89	53	61
Im Durchschnitt	65	71	47	51

Kann bei beschleunigter Entleerung die Störung der Entmischung als Funktion der Motilität verstanden werden, so kann es andererseits auch zu Störungen der Entmischung bei verzögerter Magenentleerung kommen. Eine solche Verzögerung kann durch Fettanreicherung der Nahrung verursacht werden. Die ungünstige Wirkung des Fettes bei der Dyspepsie, die klinisch wohlbekannt ist, bereitet der Erklärung Schwierigkeiten. Nach *Freudenberg* kann weder ein unmittelbarer Einfluß auf die Coligärung, noch die Zersetzung in niedrige Fettsäuren angenommen werden. Bestimmt man die Entmischung des Mageninhalts bei einer fettangereicherten Nahrung, so ergibt sich als bemerkenswerter Unterschied gegenüber eiweißreichen Nahrungen, daß zwar auch hier eine Verzögerung in der Entleerung des N-haltigen Nahrungsteiles eintritt, daß aber *gleichzeitig auch eine Verzögerung in der Entleerung des Zuckeranteils* feststellbar ist, die mit dem Fettgehalt steigt und daher bei Buttermehl-Vollmilch am stärksten ist (Tab. 4). Die besondere Eigenschaft des Fettes in bezug auf die Beeinflussung der Magenmotilität liegt also in *einer Störung der Entmischung die gleichzeitig mit einer Verzögerung der Entleerung des gesamten Mageninhalts verbunden ist.* Diese Wirkung des Fettes läßt sich auch im Röntgenbild zur Darstellung bringen (Abb. 1). Während nach 2stündiger Magenverweildauer Magermilch unter Zusatz von einer geringen Menge eines Kontrastmittels deutlich die fortgeschrittene Entleerung des Magens zeigt, ergibt das Röntgenbild des Magens 2 Stunden nach Aufnahme einer Vollmilch, der 20% Sahne zugesetzt sind, daß der Mageninhalt in einem mächtigen Klumpen zusammengeballt liegt. Noch deutlicher ist der Unterschied

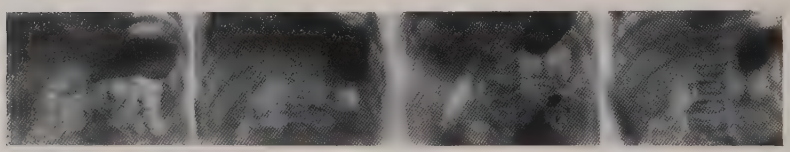
nach 3 Stunden und nach 4 Stunden ist bei Magermilch der Magen leer, während bei der fetthaltigen Vollmilch noch immer ein großklumpiger Mageninhalt darstellbar ist. Für diese fetthaltige Milch besteht offenbar der Begriff schädlichen Chymusstagnation (*Heubner*), durch die es bereits im Magen zu bakteriellen Zersetzungsprozessen kommen kann, als wesentliches pathogenetisches Moment des Säuglingsdurchfalls zu Recht.

Es ergibt sich also, daß Eiweiß und Fett *nur scheinbar* einen gleichsinnigen Einfluß auf die Magenverweildauer einer Milchnahrung ausüben, daß sie sich vielmehr in bezug auf die Entmischung des Mageninhalts gegensätzlich verhalten.

a) Magenentleerung bei Magermilch

nach 1 Std. (seitenverkehrt) | nach 2 Std. | nach 3 Std. | nach 4 Std.

b) Magenentleerung bei Vollmilch + 20% Sahne



nach 1 Std. | nach 2 Std. | nach 3 Std. | nach 4 Std.

Abb. 1.

So werden die Gefahren der Fettanreicherung einerseits und der Nutzen einer eiweißreichen (sauren) Nahrung andererseits in bezug auf die Dyspepsiebereitschaft einheitlich aus dem Prinzip der Entmischung des Mageninhalts verständlich, deren Bedeutung darin zu suchen ist, daß durch sie der in den Dünndarm tretende Chymus der Wucherung einer pathologischen Dünndarmflora nach Möglichkeit entgegenwirkt.

Zusammenfassung.

Es wird gezeigt, daß es bei eiweißreichen, sauren Milchnahrungen zu einer Entmischung des Mageninhalts kommt, indem der Eiweißanteil der Nahrung den Magen langsamer verläßt als die löslichen Kohlehydrate. Diese Entmischung des Mageninhalts ist bei Halbmilch und bei Vollmilch nicht ausgeprägt, sie wird aber bei Vollmilch bereits durch Zuckeranreicherung verstärkt, bei Frauenmilch ist sie

nur beim älteren Säugling nachweisbar. Die Entmischung wird durch Fettanreicherung der Milchnahrung aufgehoben, so daß es hier bei gleichzeitiger Verlangsamung der Magenentleerung zu einer Stagnation des gesamten Mageninhalts kommt.

Die Magenverweildauer der Nahrung hat die Aufgabe, die Entmischung der Nahrung zu fördern. Mangelhafte Entmischung einer Milchnahrung stellt einen wesentlichen Faktor in der Pathogenese des Durchfalls dar; durch sie wird dem Dünndarm ein Chymus zugeführt, der das Wachstum der pathologischen Dünndarmflora begünstigt. Verbindet sich mangelhafte Entmischung mit einer Verlängerung der Magenverweildauer (bei fettangereicherter Nahrung), so kommt es zur Stagnation des gesamten Mageninhalts, mit der bereits im Magen die Voraussetzungen bakterieller Zersetzungen gegeben sind. Die Förderung der Entmischung im Magen bezeichnet den Heilwert einer antidyspeptischen Kost und damit das Ziel diätetischer Maßnahmen, mit denen der Dyspepsiebereitschaft entgegengewirkt wird.

Literaturverzeichnis.

[1] *Adam*, Jb. Kinderheilk. **116**, 8 (1927). — [2] *Bessau*, Dtsch. med. Wschr. **51**, 723 (1925). — [3] *Bessau* u. *Bossert*, Jb. Kinderheilk. **89**, 213 (1919). — [4] *Bessau*, *Rosenbaum* u. *Leichtentritt*, Jb. Kinderheilk. **95**, 123 (1921). — [5] *Catel*, Jb. Kinderheilk. **106**, 145 (1924). — [6] *Czerny*, Act. Paediatrica **13**, 55 (1932). — [7] *Demuth*, Erg. inn. Med. **29** (1926). — [8] *Escherich*, Kongr. inn. Med. Karlsbad **1899**. — [9] *Freudenberg*, Physiologie und Pathologie der Verdauung im Säuglingsalter. Berlin 1929. — [10] *Goldschmidt*, Jb. Kinderheilk. **133**, 346. — [11] *György*, Handbuch der Kinderheilkunde von Pfaundler-Schlossmann. 4. Aufl. **1931**. — [12] *Hoffmann* u. *Rosenbaum*, Jb. Kinderheilk. **96**, 164 (1921). — [13] *Langer*, Dtsch. med. Wschr. II **43**, 1317 (1917). — [14] *Langer*, Z. Kinderheilk. **26**, 163 (1920). — [15] *Langer*, Mschr. Kinderheilk. **22**, 312 (1921). — [16] *Langer*, Z. Kinderheilk. **52**, 465 (1932). — [17] *Moro*, Jb. Kinderheilk. **86**, 341 (1917). — [18] *Nissle*, Dtsch. med. Wschr. **39** (1916). — [19] *Plantenga*, Jb. Kinderheilk. **109**, 195 (1925). — [20] *Röthler*, Jb. Kinderheilk. **120**. 162 (1928). — [21] *Rosenbaum*, Jb. Kinderheilk. **1925**, Beih. 4. — [22] *Roske*, Jb. Kinderheilk. **120**, 186 (1928). — [23] *Theile*, Z. Kinderheilk. **15**, 152 (1917). — [24] *Tobler*, Erg. inn. Med. **1908 I**, 495.

Berlin, Kurfürstendamm 46.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik [Direktor: Prof. Dr. *Moro*] und der Wissenschaftlichen Abteilung des Instituts für experimentelle Krebsforschung [Direktor: Prof. Dr. *Sachs*] in Heidelberg.)

Serologische Untersuchungen bei Keuchhusten*.

Von

Walter Keller, Alfred Klopstock und **Elisabeth Klopstock.**

(*Eingegangen am 22. März 1933.*)

Der von *Bordet* und *Gengou* entdeckte Bacillus wird heute wohl von der Mehrzahl der Autoren als Erreger des Keuchhustens angesehen. Nicht zuletzt stützen die Ergebnisse serologischer Untersuchungen die Ansicht von seiner ätiologischen Bedeutung. Bereits *Bordet* und *Gengou*[1] war es gelungen, Antikörper, die sich spezifisch gegen diesen Bacillus richten, im Blutserum keuchhustenkranker Kinder nachzuweisen.

Die *Agglutination* wird von *Bordet* und *Gengou* selbst, sowie von den meisten Nachuntersuchern für diesen Zweck als unzuverlässig bezeichnet. Sie soll auch nur mit dem frisch vom Erkrankten gezüchteten, noch nicht an blutfreien Agar gewöhnten Stämmen gelingen[1]. Dagegen gibt die *Komplementbindungsreaktion* gute Resultate. *Bordet* und *Gengou* haben nur über Untersuchungen an wenigen Sera berichtet. Ebenso beschränkt sich ein Teil der Nachprüfungen auf ein mehr oder weniger kleines Material (*Fraenkel*[2], *Wollstein*[3], *Arnheim*[4], *Bächer* und *Menschikoff*[5], *Finizio*[6], *Hess*[7], *Netter* und *Weil*[8], *Friedländer* und *Wagner*[9], *Winholt*[10]). Immerhin stärkt die Summe dieser Untersuchungen das Ergebnis der umfangreicheren von *Renaux*[11] (73 Keuchhustenfälle), *Chievitz-Jacobsen* und *Meyer*[12] (112 Fälle) und von *Giese*[13] (123 Fälle). Danach werden bei fast allen Keuchhustenpatienten im Serum Antikörper gefunden. Sie beginnen schon in der 2. Woche nach Krankheitsbeginn zu erscheinen, werden in der 3. Woche häufiger und erreichen etwa in der 5. bis 8. Woche ihr Maximum. Sie können mindestens einige Monate, nach *Giese* sogar Jahre bestehen bleiben, wenn auch derartig lange Persistenz nicht die Regel zu sein braucht. Die Spezifität der Reaktion scheint, soweit die Angaben ein Urteil erlauben, befriedigend zu sein. Influenzabacillen, auch solche, die von Keuchhustenkranken gezüchtet sind, geben im Gegensatz zu den *Bordet-Gengou*schen Bacillen keine Reaktion.

Das Studium der Antikörper bei Keuchhustenkranken schien uns nun vor allem im Hinblick auf die viel diskutierte spezifische Prophylaxe und Therapie des Keuchhustens mit Vaccinen aus dem *Bordet-Gengou*schen Bacillus von Interesse. Die rationelle Begründung einer derartigen

* Studien über das Keuchhustenproblem von *M. Gundel, W. Keller, A. Klopstock.* I. Mitt. Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der sero-bakteriologischen Abteilung der I. G. Farbenindustrie (Prof. *Bieling*) ausgeführt.

spezifischen Behandlungsmethode hat die Kenntnis der Immunitätsreaktionen des erkrankten Organismus zur Voraussetzung. Die Möglichkeit eines Erfolges der spezifischen Behandlung würde auch eher gegeben erscheinen, wenn sich im Spontanablauf der Erkrankung eine Antikörperbildung nachweisen ließe, die gegen die zur Therapie benutzten Stämme gerichtet wäre. Aus diesen Gründen haben wir in systematischer Weise die Komplementbindungsreaktion mit *Bordet-Gengou*schen Bacillen als Antigen im Blutserum keuchhustenkranker Kinder ausgeführt.

Den entwickelten Gesichtspunkten entsprechend, benutzten wir als Antigen zunächst die von der I. G. Farbenindustrie zu therapeutischen Zwecken hergestellte Keuchhustenvaccine, die aus abgetöteten Keuchhustenbacillen besteht, und zwar aus einer Anzahl verschiedener Stämme hämoglobinophiler Bacillen.

Die Wahl der Komplementbindungsreaktion bedarf nach den soeben kurz angeführten Erfahrungen anderer Untersucher keiner weiteren Begründung.

Bei der Ausführung der *Komplementbindungsreaktion* selbst gingen wir von der mit 0,5% Phenol versetzten Vaccine aus, die etwa 8 Milliarden Keime im Kubikzentimeter enthält. Es zeigte sich, daß die starke eigenhemmende Wirkung dieser Bacillenaufschwemmung durch Waschen mit Kochsalzlösung verringert werden kann. Die Reaktionsfähigkeit der so erhaltenen Kochsalzaufschwemmung ließ sich noch weiterhin etwas verbessern, wenn auch nicht grundsätzlich verändern, indem wir uns der Erfahrungen bedienten, die *Witebsky* bei der Herstellung eines Antigens zur Komplementbindungsreaktion bei Gonorrhöe gemacht hat. Über die methodischen Einzelheiten wird an anderer Stelle berichtet werden.

Die Versuchsanordnung hat sich schließlich so gestaltet, daß absteigende Mengen der Keuchhustenvaccine mit 3fach verdünntem Patientenserum bei Gegenwart von 15fach verdünntem Meerschweinchenserum als Komplement eine Stunde im Brutschrank gehalten wurde, wonach Zusatz des hämolytischen Systems, bestehend aus gleichen Teilen einer 5proz. Hammelblutaufschwemmung und einer geeigneten Verdünnung eines Hammelblut-Immunserums erfolgte. Das Gesamtvolumen betrug 0,5 ccm, jede Komponente nahm im Volumen von 0,1 ccm an der Reaktion teil.

Die Originalvaccine der I. G. gab, wie sich in den ersten Untersuchungen zeigte, mit dem Serum einer Reihe keuchhustenkranker Kinder an. Jedoch war die Empfindlichkeit der Reaktion nicht besonders groß. Es schien nun von vornherein wahrscheinlich, daß sich in dem Gemisch Stämme befänden, die zur Komplementbindung schlechter geeignet sind als andere und daß eben diese Stämme die Reaktionsfähigkeit der Gesamtvaccine beeinträchtigen. Denn die verwendbare Konzentration des Antigens ist durch das Auftreten von Eigenhemmung bei allzu großer Dichte der Aufschwemmung nach oben begrenzt. Die vergleichsweise Untersuchung der I. G.-Mischvaccine und der einzelnen in ihr enthaltenen Stämme bestätigte unsere Vermutung, wie sich aus der folgenden Tabelle ergibt.

Tabelle 1*.

Serum-Nr.	Reaktionsfähigkeit von Serum keuchhustenkranker Kinder mit verschiedenen Keuchhustenantigenen, und zwar						
	a	Einzelstämme der Mischvaccine					
	Misch-vaccine	b A.	c Be.	d Bo.	e K.	f Ep.	g Eng.
1	+	+	+	·	·	·	—
2	+	+	+	+	+	+	+
3	—	+	—	—	—	—	—
4	—	+	—	—	—	—	—
5	+	+	+	+	+	—	—
6	+	+	+	—	—	—	—
7	+	+	—	·	±	·	+
8	±	+	·	—	—	±	·
9	—	+	·	—	—	—	·
10	—	+	·	—	—	—	·
11	—	+	·	—	—	—	·

* In dieser und in den übrigen Tabellen bedeutet + positive Reaktion, ± zweifelhafte Reaktion. Dabei haben wir als *positiv* nur solche Reaktionsausfälle bewertet, bei denen mit mindestens einer Antigendosis eine vollständige und dauerhafte Hemmung der Hämolyse eingetreten war; als zweifelhaft diejenigen Reaktionen, in denen zwar zunächst vollständige Hämolysenhemmung beobachtet wurde, aber bei längerer Beobachtungsdauer einer nur geringgradigen Hämolysehemmung Platz machte. Alle anderen Ergebnisse galten als *negativ*.

Die Betrachtung der Tabelle zeigt, daß die Mischvaccine keine optimale Reaktionsfähigkeit besitzt. Denn bei einer ganzen Reihe von Sera gab der in der Mischvaccine enthaltene Stamm A (Reihe b bei der Tab. 1) eine positive Reaktion, die die zusammengesetzte Vaccine vermissen ließ. Die übrigen Einzelstämme (Reihen c—g) waren dem Stamm A gegenüber deutlich unterlegen.

Es fragte sich natürlich, ob die Reaktionsverschiedenheit der einzelnen Stämme einen rein *quantitativen* Unterschied darstellt in dem Sinne, daß der Stamm A mehr positive Sera erfaßt als die übrigen Stämme, oder ob die Reaktions*breite* der verschiedenen Stämme verschieden ist, so daß man mit Hilfe mehrerer Stämme im ganzen mehr positive Ergebnisse bekommt als selbst mit dem am empfindlichsten angebenden Stamm A allein. Es hat sich gezeigt, daß das in Tab. 1 sich bietende Bild bestehen bleibt, wenn man auch eine größere Anzahl von Sera (etwa 50) untersucht, die mit irgendeinem der Pertussis-Stämme positiv reagieren. *Jedes Serum, das überhaupt eine positive Reaktion gibt, reagiert mit dem Stamm A.* Es handelt sich hier also um eine absolute Überlegenheit dieses Stammes A. Wie diese zu deuten ist, und wie die Beziehungen der Stämme zu verstehen sind, soll hier nicht diskutiert werden. Wir werden in einer späteren Mitteilung darauf sowie auf die sonstigen charakteristischen und serologischen Eigen-

schaften insbesondere des Stammes A zu sprechen kommen. Jedenfalls schien es uns richtig, sich für die fortlaufenden Untersuchungen lediglich auf den Stamm A zu beschränken*.

Wir haben im ganzen 131 Sera untersucht, die von 88 keuchhustenkranken Kindern stammten, so daß also ein Teil der Fälle im Verlaufe ihrer Erkrankung mehr als einmal geprüft werden konnte. Es war uns von besonderem Wert, auch Sera untersuchen zu können, die uns von auswärts zugesandt wurden. Wir sind den Herren Prof. *Eckstein* aus Düsseldorf, Privatdozent Dr. *Falkenheim* aus Königsberg, Dr. *Gehrt* aus Elberfeld, Prof. *Lust* und Dr. *Courtin* aus Karlsruhe, Dr. *Schall* aus Homburg (Saar), Privatdozent Dr. *Seckel* aus Köln für die Überlassung von Sera sehr zu Dank verpflichtet. Da auch diese aus verschiedenen Gegenden Deutschlands stammenden Sera in derselben Weise mit dem Antigen aus Stamm A reagierten wie die der Heidelberger Klinik, fällt der Einwand fort, daß die Reaktionsfähigkeit dieses Antigens von irgendeiner Besonderheit der lokalen Epidemie abhängig sei.

Von den 131 Sera haben 77 (60%) *positiv* reagiert, 17 (13%) *zweifelhaft*, 37 (27%) *negativ*. Dabei ist zu berücksichtigen, daß wir anfangs nicht mit dem optimalen Antigen aus dem Stamm A, sondern nur mit dem viel weniger empfindlich angebenden aus der Mischvaccine untersuchen konnten, so daß sich die Möglichkeit des Antikörpernachweises in den angegebenen Zahlen etwas schlechter darstellt als sie tatsächlich ist. Es befinden sich unter den positiven Sera 2, unter den zweifelhaften 6 und unter den negativen 11, die nur mit der Mischvaccine geprüft worden sind.

Betrachtet man das Material daraufhin, bei wievielen Pertussisfällen überhaupt Antikörper nachweisbar waren, dann zeigt es sich, daß von den im ganzen 88 Patienten 61 (70%) bei mindestens einer Prüfung *positiv*, 9 (10%) *zweifelhaft* reagiert haben, während 18 (20%), soweit wir sie untersuchen konnten, *negativ* gewesen sind. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten haben wir nach anfangs negativer Reaktion das Auftreten der Antikörper bei wiederholter Untersuchung beobachten können. Wenn auch bei den meisten dieser Fälle die erste Untersuchung mit der zu unempfindlichen Mischvaccine vorgenommen wurde, so kam doch bei 4 von ihnen auch gleich zu Anfang das Antigen aus Stamm A zur Verwendung, und zwar bei Nr. 823 5 Wochen, bei Nr. 24 3 Wochen, bei Nr. 40 „einige" Tage und bei Nr. 41 8 Tage nach Krankheitsbeginn. Bei dem Kinde Nr. 823 war dann die Reaktion nach der 10. Woche positiv geworden, bei Kind Nr. 24 nach der 7., bei Kind Nr. 40 nach der 4. Woche, bei Kind Nr. 41 nach der 9. Woche,

* *Anmerkung bei der Korrektur:* Der Stamm A zeigt die in einer demnächst erscheinenden Mitteilung von *Gundel* und *Schlüter* beschriebenen charakteristischen Eigenschaften des Keuchhustenbazillus.

während hier eine Untersuchung nach der 5. Woche noch negativ gewesen war. Es konnte demnach die Entstehung der Antikörper im Verlaufe der Erkrankung beobachtet werden.

Einen genaueren Überblick über die Beziehungen zwischen Reaktion und Dauer der Erkrankung gestattet die folgende Tab. 2. Als Beginn der Erkrankung wurde derjenige Zeitpunkt angenommen, an dem die Kinder zu husten anfingen.

Tabelle 2.

Dauer der Erkrankung	Es reagierten mit Antigen aus Stamm A			
	positiv	zweifelhaft	negativ	Gesamtzahl
1 Woche	0	1	4	5
1—2 Wochen	4	3	4	11
2—3 „	6	1	5	12
3—4 „	8	1	5	14
1—2 Monate	21	7	11	39
2—3 „	12	1	4	17
3—5 „	14	2	0	16
Länger als 5 Monate .	2	0	3	5
Unbekannt	10	1	1	12
Gesamtzahl	77	17	37	131

Man sieht also, daß schon 1—2 Wochen nach Krankheitsbeginn positive Reaktionen auftreten, und daß sie länger als 5 Monate bestehen bleiben können. Zu jeder Zeit blieb aber ein gewisser Teil der Sera negativ, mit Ausnahme der im Zeitraum von 3—5 Monaten nach Krankheitsbeginn untersuchten. Bei der Kleinheit der Zahl kann es sich aber um einen Zufall handeln. Ein Verschwinden der Antikörper konnten wir nicht beobachten. Doch haben die Sera einer Reihe von Personen, die vor einigen oder vielen Jahren sicher Keuchhusten durchgemacht hatten, negativ reagiert. Man wird also — und damit stimmen die Angaben in der Literatur überein — annehmen können, daß die Antikörper nach mehr oder weniger langer Zeit wieder verschwinden.

Was die Sera von keuchhustenkranken Patienten angeht, in denen keine Antikörper gefunden werden konnten, so ist dieses Verhalten ohne weiteres verständlich, soweit es Sera betrifft, die in einem verhältnismäßig frühen Krankheitsstadium entnommen sind. Ferner scheint das Alter der Kinder für die Fähigkeit zur Antikörperbildung eine Rolle zu spielen. Unter 32 Sera, die von Patienten mit einem Alter von weniger als 6 Monaten stammten, haben 17 (etwa 53%) negativ reagiert, unter 73 von mehr als 6 Monaten alten Kindern nur 19 (etwa 26%). Im übrigen bleibt die Möglichkeit offen, bzw. es erscheint nach den Befunden von *Chievitz-Jacobsen* und *Meyer* (s. o.) sowie von *Giese* (s. o.) sogar wahrscheinlich, daß bei den negativ gefundenen Fällen doch noch

in irgendeinem anderen Zeitpunkte wie dem zufälligen der Blutentnahme Antikörper hätten nachgewiesen werden können. Denn bei den genannten Autoren gehörten dauernd negativ bleibende Fälle zu den Ausnahmen. Ob der Zeitpunkt des Auftretens der Antikörper, die Zeitdauer, in der sie nachweisbar bleiben, ihr evtl. gänzliches Fehlen irgendwelche Beziehungen zum klinischen Verlauf der Pertussis haben, vermögen wir nicht zu sagen. Hierüber müßte eine systematische Untersuchung an einem größeren Material Aufschluß zu erlangen suchen.

Noch nicht diskutiert wurde bisher die Frage nach der *Spezifität der Reaktion*, also nach dem Verhalten von Sera, die nicht von Keuchhustenkranken stammen. Wir haben im ganzen 622 derartige Sera von Kranken und Gesunden verschiedenen Alters untersucht, darunter in großer Zahl solche von Graviden, Tuberkulösen und Gonorrhöekranken, also Sera, die sich zur Prüfung der immunbiologischen Spezifität einer Reaktion besonders eignen, weil sie vermöge ihrer Labilität geneigt sind, unspezifische Reaktionen einzugehen. *Von diesen Kontrollsera haben 594 negativ und nur 28 (etwa 5%) positiv reagiert.* Es fragt sich, ob diese positiven Reaktionen als unspezifische Labilitätsreaktionen zu deuten sind oder als echte Antikörperreaktionen. Bis zu einem gewissen Grade spricht gegen die Annahme von Labilitätsreaktionen die Tatsache, daß nicht etwa nur besonders labile Sera mit der Keuchhustenvaccine reagiert haben. Es fanden sich unter ihnen vielmehr auch Sera von solchen Krankheitsfällen, bei denen die Serumlabilität erfahrungsgemäß nicht gesteigert ist und bei denen auch die Prüfung mit einer Labilitätsreaktion, nämlich der Lecithinflockungsreaktion nach *Sachs*, ein negatives Resultat ergeben hat sowie von Gesunden. Eine Entscheidung aber, daß tatsächlich keine Labilitätsreaktionen vorliegen, ist auf diesem indirekten Wege nicht zu erzielen. Wir haben deshalb den direkten Weg der elektiven Absorption beschritten, d. h. wir haben die Sera mit *Bordet-Gengou*schen Bacillen des Stammes A einerseits, mit andersartigen Bacillen (Influenzabacillen, Coli) andererseits versetzt und festgestellt, ob die Reaktionsfähigkeit gegen den Stamm A elektiv nur gegen die *Bordet-Gengou*schen Bacillen aus dem Serum herausgenommen worden ist. Es ergab sich dabei ein Bild, wie es das folgende Versuchsbeispiel zeigt.

Je 1 ccm 3fach verdünnten Patientenserums, und zwar I. Serum 2816, Diagnose Keuchhusten, II. Serum 3087, Diagnose Empyem, wurden mit dem Sediment von 2 ccm gewaschener Bacillenaufschwemmung (Dichte 8 Milliarden Keime) versetzt, und zwar 1. Keuchhustenstamm A, 2. Influenzabacillen und 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Sodann wurde scharf zentrifugiert. Der Abguß entsprach dann 3fach verdünntem absorbiertem Serum.

Absteigende Mengen der nativen Sera sowie der Abgüsse (Volumen 0,1 ccm) wurden mit je 0,1 ccm der Gebrauchsdosis des aus dem Stamm A hergestellten Antigens und 0,1 ccm 2fach verdünnten Meerschweinchenserums versetzt. Nach einstündigem Aufenthalte bei 37° erfolgte Zusatz von je 0,3 ccm eines gleichteiligen Gemisches von Hammelblutaufschwemmung und Amboceptorverdünnung.

Die eingetretene Hämolyse zeigt Tab. 3.

0,1 ccm Serum in der Verdünnung	Hämolyse mit Hammelblut durch Amboceptor und Komplement nach dessen Vorbehandlung mit Antigen aus Keuchhustenbacillen und Patientenserum					
	I. 2816: Keuchhusten			II. 3087: Empyem		
	a	absorbiert mit		a	absorbiert mit	
	nativ	b Keuchhusten-bacillen	c Influenza-bacillen	nativ	b Keuchhusten-bacillen	c Influenza-bacillen
1:3	0	k	0	0	k	0
1:6	0	k	0	0	k	0
1:12	0	k	0	fk	k	m
1:24	w	k	w	fk	k	k
1:48	fk	k	fk	k	k	k
1:96	k	k	k	k	k	k
0	k	k	k	k	k	k

Es zeigt sich also, *daß beide Sera, sowohl das des keuchhustenkranken Kindes, als auch das des nicht an Keuchhusten erkrankten Patienten nach Vorbehandlung mit Keuchhustenbacillen ihre Reaktionsfähigkeit gegen das Antigen aus diesen verloren haben, während die Vorbehandlung mit Influenzabacillen ohne jeden Einfluß geblieben ist.* Es ist daraus wohl mit Sicherheit zu schließen, *daß die Komplementbindungsreaktion beider Sera mit dem Antigen aus Stamm A durch spezifische Antikörperwirkung bedingt ist und daß sie nicht etwa einer unspezifischen Serumveränderung zugeschrieben werden kann.*

Da wir bei 14 von den 28 Fällen, in denen die Sera nicht an Keuchhusten erkrankter Individuen mit dem Antigen aus Stamm A reagiert haben, den Absorptionsversuch mit gleichem Ergebnis ausgeführt haben, kann man annehmen, daß zum mindesten der größte Teil dieser Reaktionen biologisch-spezifischer Natur ist. Daß bei dem einen oder anderen Serum, bei dem wir den Absorptionsversuch nicht haben ausführen können, vielleicht doch die Komplementbindungsreaktion unspezifischer Natur sein könnte, wollen wir natürlich nicht ausschließen. Es ist im Gegenteil, wie die allgemeinen Erfahrungen des Antikörpernachweises in Patientensera zeigen, zu erwarten, daß derartiges gelegentlich vorkommt. Es wird sich aber nur um Ausnahmen handeln, und *im wesentlichen müssen die Reaktionen der Kontrollsera ebenso wie die der Keuchhustensera mit unserem Antigen als biologisch-spezifisch angesehen werden.* So entsteht die Frage, wie das Auftreten der gegen den Stamm A der *Bordet-Gengou*schen Bacillen gerichteten Antikörper im Serum von nicht an Keuchhusten leidenden Individuen zu verstehen ist.

Die Wahrscheinlichkeit, daß es sich um Menschen handelt, die in der letzten Zeit Keuchhusten durchgemacht haben, schaltet aus. Die Anamnese bot in keinem Falle irgendeinen Anhaltspunkt dafür. Zum

Teil wurde sogar mit Bestimmtheit angegeben, daß die Betreffenden niemals Keuchhusten durchgemacht hätten. Also muß die Möglichkeit einer stummen Feiung in Erwägung gezogen werden. Dem widerspricht jedoch bis zu einem gewissen Grade, daß Ärzte und Schwestern, die schon seit längerer Zeit auf der Keuchhustenstation beschäftigt sind und die also reichlich Gelegenheit gehabt haben, Keuchhustenbacillen aufzunehmen, mit einer Ausnahme keine positive Reaktion gaben. Diese Ausnahme betraf auffälligerweise gerade eine Krankenschwester, die angab, niemals Keuchhusten gehabt zu haben. Eine andere Erklärung für das Auftreten der Antikörper würde in der Annahme liegen, daß eine Infektion mit *Bordet-Gengou*schen Bacillen nicht unbedingt das klinische Bild des Keuchhustens nach sich zu ziehen brauchte, sondern daß sie etwa nur zu einem unspezifischen Katarrh führen könnte.

Bordet und *Gengou*[14] halten auf Grund der Befunde von *Gengou* und *Brunard*[15], sowie von *Delcourt*[16] das Vorkommen derartiger „formes frustes" bei Erwachsenen und Kindern für gesichert. *Renaux* (l. c.) schließt sich dieser Auffassung an und deutet dementsprechend positive Komplementbindungsreaktionen, die er bei 2 Erwachsenen fand. Beide Erwachsene *Renauxs* litten an einem anscheinend unspezifischen Katarrh. Bei einem von beiden, einer Frau, ließ sich die Infektionsquelle nachweisen. Die beiden Kinder dieser Frau infizierten sich ihrerseits an der Mutter und bekamen einen typischen Keuchhusten.

Es wäre auch vorstellbar, daß irgendwelche anderen Mikroorganismen eine Receptorengemeinschaft mit dem *Bordet-Gengou*schen Bacillus besäßen und infolgedessen zur Antikörperbildung auch gegen diese Anlaß geben könnten. Endlich wird man noch daran zu denken haben, daß hier vielleicht eine spontane Entstehung von Antikörpern, ohne daß ihr ein spezifischer Antigenreiz vorausgegangen wäre (im Sinne der serologischen Reifung *Hirszfelds*), vorliegen könnte. Wir müssen uns mit der Aufzählung dieser Möglichkeiten begnügen und sind nicht in der Lage, eine Entscheidung zu treffen. Es ist deshalb auch noch nicht zu sagen, ob dem Befunde von Keuchhustenantikörpern im Serum nicht an Keuchhusten erkrankter Erwachsener eine Bedeutung für die Epidemiologie des Keuchhustens zukommt.

Die Tatsache, daß es bisher nicht möglich war, faßbare Beziehungen zwischen klinischem Verlauf und Antikörpernachweis zu finden, nötigt vorläufig, wie wir bereits betont haben, zur Zurückhaltung in der Bewertung unserer Befunde für therapeutische Überlegungen. Aber trotzdem kommt ihnen, wie wir glauben möchten, in dieser Richtung ein Wert zu. Denn das bisher vorliegende Material, das die theoretischen Voraussetzungen der spezifischen Vaccinetherapie und Prophylaxe zu klären geeignet wäre, ist nicht groß. Diesen Mangel vermag auch die geradezu ungeheure Zahl der klinischen Arbeiten über spezifische Keuchhustenbehandlung nicht auszugleichen, abgesehen davon, daß sie nach gänzlich uneinheitlichen Gesichtspunkten durchgeführt wurden.

Bei solcher Lage wird die an sich schon sehr schwierige Beurteilung eines therapeutischen Erfolges bei Keuchhusten nahezu unmöglich. Man wird jedoch einwenden können, daß unter Zuhilfenahme einer entsprechenden Kontrollbehandlung, wie sie etwa *Bayer*[17] kürzlich durchgeführt hat, die Frage einer spezifischen Therapie auch klinisch nach der negativen und damit, wie auch *Bayer* meint, endgültigen Seite entschieden werden kann. Das ist unseres Erachtens doch nicht der Fall, und in dieser Auffassung bestärkt uns im Zusammenhalt mit den Angaben der Literatur das Resultat unserer Untersuchungen, dem doch immerhin 3 bemerkenswerte Punkte entnommen werden können.

1. Von der Voraussetzung ausgehend, daß diejenigen Stämme, gegen die spontan im Verlaufe der Erkrankung Antikörper entstehen, auch zur Prophylaxe und Therapie besonders geeignet sind, wird man die Zusammensetzung der zur Behandlung dienenden Vaccine unter diesem Gesichtspunkt zu prüfen haben. Man muß sogar in Betracht ziehen, daß Stämme, gegen die eine derartige Antikörperbildung nicht nachweisbar ist, nach dem Prinzip der Konkurrenz der Antigene die Ausbildung erwünschter Antikörper hemmend beeinflussen könnten. Auf der anderen Seite bedarf es umfassender Untersuchungen, um festzustellen, ob man sich mit der Verwendung *eines* Keuchhustenstammes, etwa des Stammes A, begnügen oder ob man nicht mehrere reaktionsfähig befundene Stämme heranziehen soll. Hier spielt die Frage nach dem Vorkommen und der Bedeutung verschiedener Typen des *Bordet-Gengou*schen Bacillus hinein.

2. Die Keuchhustenbacillen gehören bekanntlich zu den hämoglobinophilen Bakterien, deren Züchtung in der Reinkultur der ersten Passage nicht so ausgiebig ist, daß sich in diesem zweifellos günstigsten Stadium nennenswerte Mengen zur Herstellung von Vaccinen gewinnen lassen. Man ist also für diesen letzteren Zweck auf die Züchtung von Dauerformen angewiesen, die sich biologisch in mehrfacher Weise — so durch die Eigenschaft, auch auf Nährböden ohne Hämoglobin zu wachsen — von dem Ausgangsstamm unterscheiden. Um so überraschender ist es, daß sich trotzdem in der Vaccine ein Stamm von so umfassenden und spezifischen antigenen Eigenschaften gegenüber Patientensera gefunden hat. Deshalb darf zum mindesten geschlossen werden, daß der Verlust der obligaten Hämoglobinophilie keineswegs mit dem der gesamten, bei der natürlichen Infektion zur Wirkung kommenden antigenen Fähigkeiten verknüpft sein muß.

3. Ein letzter Punkt, der einer kritischen Beurteilung der spezifischen Vaccinetherapie des Keuchhustens immer hindernd im Wege stand, ist die Tatsache, daß die künstliche aktive Immunisierung, wie sie bei der spezifischen Behandlung betrieben wird, in der Regel erst gleichzeitig oder sogar noch später als die natürliche Auswirkung der Infektion be-

ginnt. Als Voraussetzung eines Erfolges muß also von ihr gefordert werden, daß sie entweder frühzeitiger eintritt oder qualitative oder quantitative immunbiologische Vorteile bietet. Unsere Beobachtungen bestätigen die schon aus anderen Untersuchungen bekannte Tatsache, daß wenigstens bei einer Anzahl der Fälle die Antikörperbildung erst relativ spät einsetzt, so spät, daß bei methodisch geeignetem Vorgehen durchaus die Möglichkeit zugestanden werden muß, durch künstliche Immunisierung eine raschere und vielleicht auch ausgiebigere Antikörperbildung zu erzielen als durch den natürlichen Ablauf der Infektion. Wir befinden uns hier in Übereinstimmung mit *Kristensen* und *Larsen*[18], die bei Vaccinebehandlung schon 10—20 Tage nach der ersten Injektion ein Maximum der Antikörperbildung sahen, während dies bei der natürlichen Infektion in der Regel erst 2 Monate nach Krankheitsbeginn erreicht wird. Zu untersuchen bliebe allerdings noch, inwieweit dieser Antikörperbildung eine Bedeutung für die Heilung zukommt.

In den genannten 3 Punkten sehen wir also den Gewinn, den Untersuchungen wie die unsrigen für den Ausbau der Grundlagen einer spezifischen Keuchhustentherapie haben können, unabhängig davon, ob dann klinische Erprobung später ein negatives oder positives Ergebnis zeitigen wird. Der *diagnostische* Wert der Keuchhustenkomplementbindungsreaktion ist insofern beschränkt, als im Frühstadium mit einem positiven Ausfall nicht sicher zu rechnen ist. Für die Aufklärung atypischer Fälle, als katamnestische Reaktion und im Zusammenhang damit für epidemiologische Studien verdient sie aber herangezogen zu werden.

Zusammenfassung.

1. Die vergleichende Prüfung einer Reihe von hämoglobinophilen Stämmen zeigte, daß einer von ihnen (ein *Bordet-Gengou*scher Bacillus, sog. Stamm A) in viel umfassenderer Weise mit den Sera von Keuchhustenkranken Kindern Komplementbindungsreaktion gab als die anderen und auch als das Gemisch aus den untersuchten Stämmen.

2. 131 Sera von 88 keuchhustenkranken Kindern wurden mit einem aus dem Stamm A hergestellten Antigen untersucht. Dabei gaben 77 Sera positive, 17 zweifelhafte und 37 negative Komplementbindungsreaktion. Von den 88 Patienten reagierten 61 bei mindestens einer Prüfung positiv, 9 zweifelhaft und 18, soweit sie untersucht werden konnten, negativ. Da aber die überwiegende Zahl der Patienten nur einmal untersucht werden konnte, können diese Zahlen nicht als Maßstab dafür gelten, wie häufig überhaupt eine Antikörperbildung bei keuchhustenkranken Kindern nachweisbar ist.

3. Bei einigen Fällen konnte das Positivwerden der in einem früheren Krankheitsstadium negativen Reaktion beobachtet werden.

4. Die negativen Reaktionen scheinen, abgesehen vom Anfangsstadium der Erkrankung, besonders häufig bei weniger als 6 Monate alten Kindern aufzutreten.

5. Durch Absorptionsversuche ließ sich zeigen, daß die Komplementbindungsreaktion auf dem Vorhandensein spezifischer Antikörperwirkungen beruht.

6. Die Absorptionsversuche machen es außerdem wahrscheinlich, daß die positiven Reaktionen, die bei nicht an Keuchhusten erkrankten Individuen vorkommen (unter 622 untersuchten Sera 28mal, also bei 5% der Kontrollfälle), zum mindesten in ihrer überwiegenden Mehrzahl biologisch spezifischer Natur sind. Die Frage nach der Bedeutung dieser Reaktion wird diskutiert.

7. Es wird besprochen, inwieweit sich aus dem serologischen Resultat Gesichtspunkte für die Vaccinetherapie des Keuchhustens ergeben.

Literaturverzeichnis.

[1] Vgl. die zusammenfassende Darstellung von *W. Loewenthal* u. *S. Zuruckzoglu*, Handbuch der path. Mikroorganismen. 3. Aufl. **5**, 278 (1928). — [2] *Fraenkel, O.*, Münch. med. Wschr. **1908**, 1683. — [3] *Wollstein*, J. of exper. Med. **11** (1909). — [4] *Arnheim, G.*, Arch. Kinderheilk. **50**, 296 (1909). — [5] *Bächer* u. *Menschikoff*, Zbl. Bakter. I Orig. **61** (1911). — [6] *Finizio, G.*, Z. Kinderheilk. **3**, 121 (1912). — [7] *Hess, F.*, J. amer. med. Assoc. **63**, 1007 (1914). — [8] *Netter, A.*, u. *I. P. Weil*, C. r. Soc. Biol. Paris **74**, 236 (1913) — J. amer. med. Assoc. **43**, 1007 (1914). — [9] *Friedländer, A.*, u. *E. A. Wagner*, J. amer. med. Assoc. **62**, 1008 (1914). — [10] *Winholt, W.*, J. inf. Dis. **16**, 389 (1915). — [11] *Renaux, E.*, Zbl. Bakter. I Orig. **75**, 197 (1915). — [12] *Chievitz-Jacobsen, J.*, u. *A. H. Meyer*, Ann. Inst. Pasteur **30**, 503 (1916) — Arch. Kinderheilk. **66**, 186 (1918). — [13] *Giese, H.*, Ann. Inst. Pasteur **32**, 522 (1918). — [14] *Bordet, J.*, u. *O. Gengou*, Zbl. Bakter. I Orig. **58**, 573 (1911). — [15] *Gengou, O.*, u. *Brunard*, Bull. Acad. Méd. Belg. **1910**. — [16] *Delcourt*, Arch. Méd. Enf. **1911**, Nr 1. — [17] *Bayer*, Med. Klin. **1932**, 1459. — [18] *Kristensen, M.*, u. *G. A. Larsen*, C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 1110 (1926).

Heidelberg, Univ.-Kinderklinik.

Über einen Fall von Myelitis post vaccinationem bei vorausgegangener Poliomyelitis ant. acuta.

Von
Dr. **Th. Brehme.**

(*Eingegangen am 23. März 1933.*)

In den letzten Jahren sind aus den verschiedensten Ländern zahlreiche Beobachtungen über das Vorkommen nervöser Komplikationen oder Nachkrankheiten des Zentralnervensystems bei — oder nach — allen möglichen Infektionskrankheiten mitgeteilt worden, ohne daß eine befriedigende Erklärung für das gehäufte Auftreten dieser Erscheinungen bisher gegeben werden konnte. Nachdem zuerst im Anschluß an die Grippeepidemien der letzten Kriegs- und Nachkriegsjahre eine Häufung von Fällen der sog. „Encephalitis epidemica" aufgetreten war, sind in der Folgezeit — und zwar fast ausschließlich bei Kindern — Encephalitiden nach Masern, Pertussis, Scharlach, Rubeolen, Parotitis, Varicellen, Variola, vor allem aber nach der Vaccination vielenorts beobachtet und eingehend beschrieben worden[1]. Gerade die „Vaccineencephalitis" spielt, nicht nur wegen der zahlenmäßigen Überlegenheit der Beobachtungen, sondern weil es sich bei der Pockenimpfung ja um eine von uns hervorgerufene „Infektionskrankheit" handelt, neben einer Reihe anderer, viel harmloser verlaufender „paravaccinaler" Erkrankungen praktisch und im Schrifttum eine besonders große Rolle. Auf die umfangreiche darüber entstandene Literatur kann hier nicht näher eingegangen werden, nur wird die gerade bei der Vaccineencephalitis diskutierte und noch nicht endgültig geklärte Frage nach der Pathogenese (Vaccinevirus oder Encephalitis epidemica-Erreger zur Zeit einer besonderen Disposition des Organismus ? ?) auch bei der Epikrise des vorliegenden Falles besonders erörtert werden müssen.

Daß an sich im Zusammenhang mit einer Infektionskrankheit — oder nach der Pockenimpfung — ebenso wie eine Erkrankung des cerebralen Teils des ZNS. (Encephalitis) auch eine Affektion des Spinalanteils im Sinne einer Myelitis eintreten kann, ist selbstverständlich, und bei einem kleinen Teil der bisher veröffentlichten Fälle sind derartige „postinfektiöse" Myelitiden auch beschrieben worden.

[1] Die umfassendsten Literaturangaben bringt *Eckstein* in Erg. inn. Med. **36**, 494—662 (1929).

Soweit die darauf bezügliche Literatur erfaßt werden konnte, handelt es sich um folgende Beobachtungen: am häufigsten wird eine Myelitis nach Masern erwähnt, und zwar 9mal von folgenden Autoren: *Bergenfeldt*[1], *Boenheim*[2], *Wohlwill*[3], *Greenfield*[4]. Etwas seltener sind schon die Fälle von Varicellenmyelitis, nämlich 5, über die *Boenheim*[2], *Krabbe*[5], *Winnicott* und *Gibbs*[6] sowie *Rake*[7] berichten. Von Myelitis nach Mumps fanden wir in der Literatur nur einen Fall, und zwar handelt es sich um eine Beobachtung von *Zahorski*, die *Boenheim*[2] erwähnt.

Dies sind alle Fälle, die nicht im Zusammenhang mit der Vaccination, sondern nach „Kinderkrankheiten" aufgetreten sind. Was nun die Beobachtungen über das Auftreten einer *Vaccinemyelitis* anlangt, so liegen — abgesehen von kombinierten Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks, abgesehen also von den „Encephalomyelitiden" — folgende Berichte vor: *Galli*[8], *Allaria*[9], *Faktorowitsch*[10], *Priesel*[11], *Fulgham*[12], *van Bouwdijk Bastiaanse*[13] und *Brockband*[14] mit insgesamt 8 Fällen. Gegenüber den zahlreichen Berichten über eine Encephalitis nach Vaccination ist also die isolierte Vaccinemyelitis eine sehr viel seltenere Erkrankung.

Während aber in allen anderen Fällen eine Encephalitis oder Myelitis bisher *nur* bei solchen Kindern beobachtet wurde, die *vor* der zur nervösen Nachkrankheit führenden Infektion (bzw. vor der Pockenimpfung) *ganz gesund* oder höchstens *hypothetisch* „latent infiziert" waren, traten in unserem Falle die Erscheinungen einer postvaccinalen Myelitis bei einem Kinde auf, das eine akute spinale Kinderlähmung vor wenigen Monaten bereits überstanden hatte, also *tatsächlich* „vorinfiziert" war. Diese nach Einsicht in die Literatur bisher einzigartige Besonderheit und vielleicht auch für die Aufklärung der Pathogenese der postvaccinalen Erkrankungen prinzipielle Bedeutung berechtigt daher wohl zu einer eingehenden Veröffentlichung unseres Falles.

Vorgeschichte: Das Kind A. M., ♂, Brustkind, bisher mit Ausnahme eines Exanthema subit. postfebrile im Alter von 4 Monaten ganz gesund, erkrankte am 28. XII. 1931, im Alter von 6 Monaten mit plötzlichem Fieber und einmaligem Erbrechen. Am nächsten Morgen wurde zunächst eine Lähmung des linken Armes, einen Tag später auch des linken Beines bemerkt. Bei Arm- und Beinbewegungen schrie das Kind. — Aus der Familienanamnese ist vielleicht erwähnenswert, daß

---

[1] *Bergenfeldt*, **18**, 221 (1925).
[2] *Boenheim*, Erg. inn. Med. **28**, 598 (1925).
[3] *Wohlwill*, **21**, 793 (1928).
[4] *Greenfield*, **23**, 717 (1930).
[5] *Krabbe*, **19**, 819 (1926).
[6] *Winnicott* u. *Gibbs*, **19**, 817 (1926).
[7] *Rake*, **23**, 256 (1930).
[8] *Galli*, **21**, 845 (1928).
[9] *Allaria*, **22**, 711 (1929).
[10] *Faktorowitsch*, **22**, 539 (1929).
[11] *Priesel*, **23**, 20 (1930).
[12] *Fulgham* u. *Beykirch*, **23**, 827 (1930).
[13] *van Bouwdijk Bastiaanse*, **25**, 381 u. 846 (1931).
[14] *Brockbank*, **26**, 69 (1932). (Soweit nicht anders angegeben, handelt es sich bei vorstehenden Literaturnachweisen um Referate aus dem Zbl. Kinderheilk.)

bei einer Schwester des Erkrankten, die jetzt 9 Jahre alt ist, etwa im 8. Lebensmonat bemerkt wurde, daß sie „nicht richtig greifen konnte". Jetzt weist dieses 9jährige Geschwisterkind noch deutliche Zeichen einer früher überstandenen Poliomyelitis (schlaffe Armlähmung, Areflexie) auf.

Am 31. XII. 1931 sah ich das Kind zum ersten Male und erhob folgenden Befund: Temperatur 38,9°. Schlaffe Lähmung des linken Oberarmes, Periost- und Sehnenreflexe fehlen. Linkes Bein in Hüfte und Knie gebeugt, wird nicht bewegt. PSR. links θ, rechts positiv. Andere Extremitäten sind o. B. Passive Bewegungen des linken Armes und Beines sind sehr schmerzhaft. Opisthotonus angedeutet. Im Lumbalpunktat: WaR. θ, Gesamtzellzahl 23/3 (20/3 Lymphocyten, 3/3 Polynucleäre). Geringer Ausfall der Normomastixreaktion. Eiweiß leicht erhöht (24 mg%), Zucker, Chlor normal. — Diagnose: Poliomyelitis ant. acuta.

Bereits bei der Aufnahme ins Krankenhaus, am 31. XII. 1931 und in den nächsten Tagen waren auf Hand- und Fußrücken ziemlich starke Ödeme aufgetreten, die als tropho-neurotische Störungen aufgefaßt wurden und sich in Kürze zurückbildeten[1]. Sonst war der weitere Ablauf durchaus typisch: mit dem Absinken des Fiebers allmählicher Rückgang der Erscheinungen, Wiederkehr der Beweglichkeit und Reflexe, so daß das Kind Ende Januar 1932 mit geringen Hypotonien im linken Oberarm und Schultergürtel und linken Oberschenkel (PSR. links herabgesetzt) entlassen werden konnte. Mitte Februar 1932 fand eine Nachuntersuchung statt, die ergab, daß das Kind allein stehen und mit Unterstützung laufen konnte. Die PSR. waren rechts und links normal positiv, die Hypotonie im linken Oberschenkel war weiter zurückgegangen. Damit also die Poliomyelitis klinisch und praktisch weitgehend geheilt.

Am 3. VI. 1932, also $^1/_2$ Jahr nach Beginn der akuten Poliomyelitis wurde das Kind nun im öffentlichen Impftermin pockengeimpft! Die Mutter hatte dem Impfarzt zwar gesagt, daß das Kind eine Kinderlähmung gehabt habe, worauf der Arzt das Kind zurückstellen wollte, aber auf die Bitte der Mutter und den Hinweis, daß „das Kind jetzt doch wieder ganz gesund sei", wurde dann doch die Impfung vollzogen[2]. Bis zum Tage der Nachschau, 10. VI. war alles in Ordnung, am nächsten Tage nachmittags aber bemerkte die Mutter, daß das Kind allein nicht mehr laufen wollte; an der Hand ging es zögernd einige Schritte, wobei es weinte. Nächsten Morgen trat das Kind rechts nicht mehr auf, schrie, wenn man das rechte Bein bewegte und lief überhaupt nicht mehr. Am 12. VI. 1932, 9 Tage nach Vollzug der Impfung, bot das Kind bei der Untersuchung folgenden

Status praesens: Temperatur 38,6° rectal. Auf dem rechten Oberarm 4 Impfschnitte, 2 davon mit Pustelbildung, leicht nekrotisch, abklingende Area. Innere und Halsorgane o. B. Keine Zeichen von Meningitis oder Meningismus. Rechtes Bein hängt mit leichter Beugung herab, Fuß wird nicht aufgesetzt. Passive Bewegungen des Beines in Knie- und Sprunggelenk sind sehr schmerzhaft. Patellarreflex rechts negativ, links positiv. ASR. rechts θ, links positiv. Gehen, auch mit Unterstützung unmöglich, Stehen gelingt nur auf dem linken Bein und nur mit Hilfe; wenn man das Kind losläßt, setzt es sich auf den Boden nieder. (Dabei hatte das Kind nach Angaben der Mutter schon ganz allein laufen können. Auch bei der Nachuntersuchung Mitte Februar war bereits „Alleinstehen und -gehen mit

[1] Vgl. auch Veröffentlichung des Verfassers in Kinderärztl. Prax. **1932**, H. 12, 535.

[2] Dieses Vorgehen widerspricht dem Erlaß des Reichsinnenministeriums vom 13. VII. 1928, in dem es heißt, daß „Kinder, die an infektiös entzündlichen Erkrankungen des ZNS. gelitten haben oder noch Resterscheinungen dieser Erkrankung zeigen, bis auf weiteres von der Impfung befreit bleiben."

Unterstützung" festgestellt worden.) Im Lumbalpunktat: Pandy eben positiv. Kein Eiweiß- und keine Zellvermehrung. Normale Mastixkurve. Es bestand nur erhöhter Druck: der Liquor spritzte heraus, und 40 ccm konnten mühelos und ohne Pressen und Schreien abgelassen werden. Auf Grund dieses Befundes wurde die *Diagnose: Myelitis nach Vaccination* gestellt, evtl. auch ein „Rezidiv" der früheren Poliomyelitis in Erwägung gezogen. (Wieweit ein solches Rezidivieren der früheren Kinderlähmung möglich sein kann, wird weiter unten bei der Epikrise des Falles noch erörtert werden müssen.)

Nach 3 Tagen (15. VI. 1932) konnte folgendes notiert werden: Beinbewegungen nicht mehr schmerzhaft. Setzt den rechten Fuß wieder auf, wenn auch zögernd und versucht zu laufen: Gang noch unsicher, stapfend, macht dem Kinde Mühe. Alleingehen wird verweigert: bleibt kurze Zeit stehen und setzt sich dann nieder. Nur mit Unterstützung gelingen einige Schritte. Steht nicht allein. Reflexe rechts noch fehlend. Nach 14 Tagen (19. VI. 1932) stellte sich das Kind wieder vor (irgendeine Therapie außer einer gewissen Schonung und vorsichtigen Übungen war übrigens nicht angewandt worden), wobei erfreulicherweise eine erhebliche Besserung der Erscheinungen festgestellt werden konnte: Das Kind läuft wieder allein und ohne Störungen. Steht sicher und ohne Stütze. Schmerzhaftigkeit nicht mehr vorhanden. PSR. *rechts* und links positiv und von normaler Stärke, ASR. rechts fehlt aber noch. Tonus der Oberschenkelmuskulatur rechts gut, links etwas herabgesetzt (frühere Poliomyelitis). Das Kind ist also damit von seiner zweiten, diesmal rechtsseitigen, nach der Impfung aufgetretenen Lähmung praktisch geheilt. Vor kurzem (7. XII. 1932) konnte das Kind nachuntersucht werden: keine Störungen mehr, alle Reflexe vorhanden, auch der ASR. rechts, der Ende Juni 1932 noch gefehlt hatte. Läuft tadellos.

Zusammengefaßt handelt es sich also um folgendes: ein 1jähr. Kind, das vor einem halben Jahr eine Poliomyelitis ant. ac. im linken Arm und linken Bein überstanden hat, wird gegen Pocken geimpft und erkrankt am 8. bis 9. Tage nach der Impfung mit einer schmerzhaften, schlaffen Lähmung der rechten unteren Extremität, die glücklicherweise sehr rasch abheilt und klinisch zur Restitutio ad integrum führt.

Epikrise: Für die Deutung des vorliegenden Falles kommen unseres Erachtens im wesentlichen zwei Möglichkeiten in Frage, die sich aus den grundsätzlichen Anschauungen über die Entstehung nervöser Störungen im Gefolge der Vaccination ergeben. Hierüber gibt es bekanntlich zwei Meinungen: abgesehen von einer kleinen Anzahl von Autoren, welche das Auftreten eines „nervösen Impfschadens" immer noch als „bisher unbewiesen" überhaupt ablehnen, vertritt der eine Teil die Ansicht, daß zur Zeit einer durch den Kontakt mit der Vaccine veränderten Reaktionslage ein bereits vorher im Körper befindliches Virus, welches zur Gruppe der Encephalitis epidemica- oder Poliomyelitiserreger gehören soll, „aktiviert" wird und die Encephalomyelitis hervorruft (Theorie der „latenten Infektion"). Die andere Gruppe nimmt nicht ein hypothetisches, zweites Virus an, sondern ist der Meinung, daß das Vaccinevirus selbst die Ursache der nervösen Nachkrankheit bildet, indem es sich — aus heute noch nicht völlig geklärter Ursache — im ZNS. ansiedelt und hier zur Encephalitis bzw. Myelitis führt. (Beide Anschau-

ungen werden auch — mutatis mutandis — für die anderen postinfektiösen Encephalitiden herangezogen.)

Welche der beiden Erklärungen ist nun geeignet, zur Aufklärung der Pathogenese unseres Falles zu dienen? Mit anderen Worten: kann es sich um ein Wiederaufflammen der vor 6 Monaten überstandenen Poliomyelitis handeln, liegt ein echtes Rezidiv im ätiologischen Sinne vor, indem auch bei der zweiten Erkrankung das *Poliomyelitisvirus* — sei es im Sinne einer „Reinfektion", sei es einer „Reaktivierung" — die myelitischen Erscheinungen hervorgerufen hat, oder aber ist es wahrscheinlicher, daß die Ursache der zweiten Myelitis das Vaccinevirus selbst ist?

Bevor wir uns der Erörterung dieser Frage zuwenden, muß jedoch zunächst noch einer weiteren Möglichkeit gedacht werden, nämlich, daß schon die erste Erkrankung keine Myelitis hervorgerufen durch das Virus der spinalen Kinderlähmung, also keine „Poliomyelitis" gewesen ist. Dann würde das zweimalige Erkranken an einer myelitischen Lähmung bei unserm Patienten unter das Krankheitsbild der „akuten rezidivierenden Myelitiden"[1] eingereiht werden müssen, allerdings mit der Besonderheit, daß im Gegensatz zu den bisher in der Literatur beschriebenen, im Kindesalter überhaupt sehr seltenen Fällen diesmal das Myelitisrezidiv im zeitlichen Zusammenhang mit der Vaccination aufgetreten ist, so daß das post oder propter hoc immer noch zu entscheiden bliebe. Demgegenüber möchten wir auf folgendes hinweisen: das klinische Bild der ersten Erkrankung entspricht sowohl in der Anamnese (akuter Beginn, Fieber, Erbrechen), als auch in der Entstehung (Lähmung am 2. Tag, erst Bein, dann Arm, langsam fortschreitend, dann stationär) wie auch im Ablauf (rasche, dann langsamere Besserung) so typisch einer „Kinderlähmung", daß unsers Erachtens keine Bedenken bestehen, für die Ersterkrankung die Diagnose Poliomyelitis zu stellen. Niemand würde diese Diagnose in Zweifel ziehen, wenn nicht nach $^1/_2$ Jahr eine neue Lähmung aufgetreten wäre. Dazu kommt, daß der Liquorbefund der ersten Erkrankung zwar nicht sehr erhebliche, aber doch deutliche und charakteristische Poliomyelitissymptome aufweist.

Zusammenhänge mit einer Epidemie sind nicht nachweislich gewesen, wenn man jedoch berücksichtigt, daß eines der Geschwister eine Poliomyelitis überstanden hat, so liegt es nicht ganz fern, in der Umgebung unseres Patienten einen Virusträger, unter Umständen die Eltern, anzunehmen. Außerdem bietet der Umstand, daß es sich bei dem Vater des Kindes in einer Stadt, in der es immer Kinderlähmung gab, um einen Kleinkaufmann mit zahlreicher Laufkundschaft handelt, immerhin die Möglichkeit des Kontaktes mit anderen Virusträgern, auch außerhalb der Zeiten einer eigentlichen Epidemie, jedenfalls mehr, als wenn es sich um eine weltabgeschiedene Siedelung handeln würde.

Natürlich sind wir uns darüber klar, daß all die vorerwähnten Tatsachen die klinische Diagnose der Ersterkrankung zwar weitgehend stützen, aber doch keine absolut schlüssigen Beweise für die von uns angenommene Ätiologie bilden. Sicher beweisend wäre allein der Übertragungsversuch auf Affen, wenn er *positiv* ausfällt (siehe auch bei *W. Keller*, l. c.), aber wer hätte in einem klinisch als Poliomyelitis imponierenden Fall daran gedacht, diesen Versuch anzustellen, besonders da die Zweiterkrankung, die ja die Ursache unserer Zweifel erst bildet, damals noch nicht zu erwarten war. Ganz abgesehen davon, daß die Möglichkeit der Ausführung solcher Übertragungsversuche auf einige wenige, besteingerichtete und darauf eingestellte Institute beschränkt ist.

[1] *W. Keller*, Z. Kinderheilk. **53**, 540.

Wir glauben uns daher berechtigt, besonders angesichts der Seltenheit der „akuten rezidivierenden Myelitis bisher unklarer Ätiologie", aber auch wegen der Ubiquität des Poliomyelitiserregers nicht nur die klinische, sondern auch die ätiologische Diagnose „Poliomyelitis" zu stellen und möchten uns nunmehr der Erörterung der mutmaßlichen Pathogenese der Zweiterkrankung zuwenden, d. h. der speziellen Frage, ob dieselbe als durch die Vaccination verursachtes Poliorezidiv oder als „Vaccinemyelitis" aufgefaßt werden kann.

Bezüglich der ersten Möglichkeit könnten die Vertreter der Theorie der „latenten Infektion" gerade in unserem Falle darauf hinweisen, daß das Kind erst vor 6 Monaten eine Poliomyelitis überstanden und daher möglicherweise in seinem Körper noch Virus beherbergt habe, das nun durch die Impfung „aktiviert" worden sei. Gerade in unserem Falle würde also die sonst erforderliche *Hypothese* einer vorherigen *unbemerkten* Infektion nicht erforderlich sein, da es sich ja um eine unter unseren Augen abgelaufene Kinderlähmung gehandelt hat, somit ein *tatsächlich vorinfizierter Organismus* vorliegt.

Immerhin gibt es eine Reihe von Gründen, die gegen die Annahme einer *zweiten poliomyelitischen* Erkrankung sprechen. Als wichtigster Einwand liegt zunächst nahe, daran zu denken, daß nach den Gesetzen der Immunität ein zweimaliges Erkranken an Poliomyelitis ausgeschlossen sein müßte. Bekanntlich hinterlassen gerade die „Viruskrankheiten" eine langanhaltende und kräftige Immunität, und Ausnahmen von diesem gesetzmäßigen Verhalten gehören in der Tat nach unseren Erfahrungen zu den größten Seltenheiten. Es gibt aber, ganz abgesehen von den in „Schüben" verlaufenden Fällen, auch bei der Kinderlähmung eine Anzahl von sicher zweimaligen Erkrankungen, und zwar fanden wir, soweit uns die Erfassung der Literatur möglich war, darüber folgende, einigermaßen verläßliche Angaben:

Wernstedt erwähnt in seiner Monographie[1] zunächst 3 eigene Patienten, von denen mindestens 2 ein echtes Rezidiv deswegen darstellen, weil die 2. Erkrankung nach Monaten oder Jahren auftrat, während bei dem sog. „schubweisen Verlauf" die zeitliche Differenz im Befallenwerden der einzelnen Glieder nur wenige Tage oder 2—3 Wochen beträgt. Neben diesen eigenen bringt *Wernstedt* dann noch eine ganze Reihe anderer Fälle von Poliomyelitisrezidiven, von denen wir folgende als besonders markant hervorheben möchten:

Caudoin (zitiert nach *Eshner*[2]) beschreibt einen Patienten, der mit $1^1/_2$ Jahren eine Poliomyelitis des linken Armes durchmachte und mit 16 Jahren eine neue akute Lähmung des rechten Beines bekam.

Lucas und *Osgood*[3] berichten folgendes: ein 5jähriger Patient, der mit $2^1/_2$ Jahren eine Poliomyelitis des rechten Beines überstanden hatte, erkrankte mit Fieber und einer Lähmung des rechten Armes. *Gleichzeitig erkrankte eine Schwester des Patienten ebenfalls an Poliomyelitis. Das Virus der epidemischen Kinderlähmung wurde bei der 2. Erkrankung nachgewiesen.*

---

[1] Erg. inn. Med. **25**, 793/795 (1925).
[2] Med. Rec. **2**, 526 (1910).
[3] J. amer. med. Assoc. **60**, 1611 (1913).

Sanz (zitiert von *Taylor*[1]) erwähnt einen Patienten, der mit *1* Jahr eine „Kinderlähmung" des *linken* Beines und Fußes durchmachte und mit *15* Jahren unter typischen Symptomen eine schlaffe Lähmung des *rechten* Beines und Fußes bekam.

Taylor[1] berichtet über ein Kind, das im Alter von 3 Jahren akut mit Fieber und einer schlaffen Lähmung im rechten Bein und linken Arm erkrankte; die Lähmung im linken Arm ging zurück, blieb jedoch im rechten Bein bestehen. Nach 3 Jahren neuerliche Erkrankung mit Paresen verschiedener Extremitäten, die bis auf eine im linken Bein persistierende Lähmung wieder verschwanden.

Eckert[2] erwähnt einen Patienten, der 1903 eine Poliomyelitis des linken und 1909 eine solche des rechten Beines durchmachte.

In allen diesen Fällen dürfte es sich, soweit die klinische Diagnose allein, d. h. *ohne Virusnachweis*, als beweiskräftig angesehen werden kann, um *echte Rezidive* handeln.

Der einzige, auch pathologisch-anatomisch untersuchte Fall stammt von den Autoren *Marinesco, Manicatide* und *Draganesco*[3]. Hier handelte es sich um eine Patientin, die im Rahmen der großen rumänischen Epidemie mit heftigsten cerbralen Erscheinungen und unter dem Typ der *Landry*schen Paralyse erkrankte und ad exitum kam. Bei der Patientin war bereits bei der Aufnahme ins Hospital eine alte schlaffe Lähmung der rechten unteren Extremität als Ausdruck einer vor Jahren überstandenen Kinderlähmung vorhanden gewesen. *Die pathologisch-anatomische Untersuchung des Rückenmarkes ergab „einen alten poliomyelitischen Herd im Lumbosakralmark, während frische Herde an anderen Stellen des Zentralnervensystems gefunden wurden."*

Es gibt also, wie wir sehen, die Möglichkeit einer nochmaligen Erkrankung an Poliomyelitis, als Ausnahme von den Gesetzen der Immunität, und zwar werden wir als Erklärung dafür entweder ein überhaupt „konstitutionell feinunfähiges" Individuum oder einen „vorzeitigen Immunitätsverlust" annehmen müssen.

Auch im Falle unseres Patienten könnte es sich demnach um den Ausnahmefall einer zweimaligen Poliomyelitis handeln, doch möchten wir das aus folgenden Gründen als unwahrscheinlich ablehnen:

Zunächst entspricht das klinische Bild der Zweiterkrankung nicht dem einer Poliomyelitis, denn weder die große Flüchtigkeit der Erscheinungen noch die rasche und völlige Restitutio ad integrum sind für eine Kinderlähmung charakteristisch: von der ersten Erkrankung her war noch nach einem Jahr eine Hypotonie der befallenen Oberschenkelmuskulatur nachweislich, während die zweite Erkrankung nach zwei Wochen bereits restlos ausgeheilt war. Auch der Liquorbefund war, worauf wir besonderen Wert legen möchten, nicht dem einer Poliomyelitis entsprechend. Zur Liquordiagnose der spinalen Kinderlähmung im akuten Stadium gehört bekanntlich Zell- und Eiweißvermehrung: beides war bei der Ersterkrankung vorhanden, beides wurde aber bei der

[1] J. nerv. Dis. **44**, 207 (1916).

[2] Dtsch. med. Wschr. **1911**, 113.

[3] Bull. Acad. Méd. Paris **98**, 478 (1927). (Die Einzelheiten über diese Veröffentlichung verdanke ich der Freundlichkeit des Kollegen *G. Popoviciu-Cluj*.)

zweiten myelitischen Attacke vermißt; lediglich ein erhöhter Druck wurde diesmal festgestellt[1].

Aus diesen Überlegungen heraus und weil, wie wir gleich sehen werden, die klinischen Erscheinungen sehr gut in das klinische Bild der bisher beschriebenen Fälle von postvaccinalen Erkrankungen des ZNS. hineinpassen, schließlich auch, weil Poliomyelitisrezidive ein zwar mögliches, aber doch sehr seltenes Vorkommnis darstellen, möchten wir glauben, für die zweite Erkrankung bei unserem Patienten nicht eine poliomyelitische, sondern eine vaccinale Ätiologie annehmen zu können.

Dafür spricht nämlich folgendes: 1. die zweite Myelitis trat nicht nur in zeitlichem Zusammenhange mit der Vaccination, sondern ganz typisch und wie bei allen bisher beschriebenen postvaccinalen Erkrankungen, nicht nur des ZNS., am 8. bis 9. Tage nach der Pockenimpfung ein. Auch unser Fall zeigt also die „normierte Inkubationszeit". 2. Bei den bisher bekannten Fällen von einer postvaccinalen Erkrankung des ZNS. trat, wenn es nicht zum Exitus, sondern zur Heilung kam, diese in kurzer Zeit und als Restitutio ad integrum ein. Dasselbe sahen wir bei unserem Patienten. 3. Der von uns erhobene Liquorbefund wurde in der Mehrzahl der Fälle von postvaccinaler Encephalomyelitis auch gefunden, er widerspricht, wie oben ausgeführt, dem Befund bei Poliomyelitis. In der Sammelaufstellung der deutschen Fälle von Vaccineencephalitis in der Monographie von *A. Eckstein*[2] z. B. werden bei mehr als $^3/_4$ der Patienten „normaler Druck, keine Eiweiß- und Zellvermehrung" und nur bei einem Viertel „erhöhte Eiweißwerte und Pleocytose" notiert.

Wir sehen also, daß alle klinischen Daten für unsere Annahme der vaccinalen Genese der zweiten Myelitis unseres Falles sprechen. Unsere Auffassung können wir aber außerdem noch durch die Versuchsergebnisse stützen, die *Eckstein* in seinen Untersuchungen über die experimentelle Vaccineencephalitis erhalten hat[3].

Eckstein ging von 2 Tatsachen aus, die gerade erst in den letzten Jahren durch entsprechende Befunde festgestellt waren: die Anwesenheit des Vaccinevirus a) im Blut bei jeder normalen Impfung und b) im Liquor bei einigen, entsprechend untersuchten Fällen von menschlicher Vaccinationsencephalitis (*Gildemeister*, *Eckstein*, *Herzberg* und *Herzberg-Kremmer*), während Impflinge, die nicht an einer Affektion des ZNS. nach der Impfung erkrankt waren, das Vaccinevirus im Liquor stets vermissen ließen. *Ecksteins* Arbeitshypothese war: nur bei Schädigung des ZNS. gelangt das auch normalerweise stets im Blute kreisende Vaccinevirus ins ZNS., wo es dann zum encephalomyelitischen Prozeß führt.

---

[1] Herr Dr. *Samson* (Dortmund), der die Freundlichkeit hatte, den Liquor in beiden Fällen nach jeder Richtung hin zu untersuchen, stellte das zweitemal die Diagnose „keine Poliomyelitis", während der Liquor der Ersterkrankung als „typische Poliomyelitis" bezeichnet wurde.

[2] Erg. inn. Med. **36**, 494—662 (1929).

[3] Z. Hyg. **113**, 372—389 (1932).

Bei seinen Versuchen ging er so vor, daß er bei Affen, die aus hier nicht näher zu erörternden Gründen das geeignetste Versuchsobjekt sind, das Gehirn durch wiederholte Suboccipitalpunktionen, Diathermie oder einseitige Jugularisunterbindung „schädigte" und ihnen intraarteriell Vaccine einspritzte[1]. Nur die Tiere mit geschädigtem Hirn bekamen eine Vaccineencephalitis (klinisch und Virusnachweis), während die Kontrolltiere (keine Eingriffe am Hirn, nur intraarterielle Vaccination) gesund blieben. *Eckstein* schließt aus seinen Versuchen, unsers Erachtens mit vollem Recht, daß die Schädigung des Gehirns Voraussetzung für das Zustandekommen der postvaccinalen Erkrankung des ZNS. seiner Versuchstiere ist.

Haben diese Befunde irgendwelche Bedeutung für die Klärung der Pathogenese unseres Falles? Unseres Erachtens darf mit allen Einschränkungen, die bei der Übertragung der an Tieren gewonnenen Versuchsergebnisse auf den Menschen immer bestehen, vermutet werden, daß auch beim Menschen zum Zustandekommen einer postvaccinalen nervösen Erkrankung, vielleicht nicht in allen, aber doch sehr vielen Fällen ein irgendwie geschädigtes ZNS. gehört.

Wir sind heute noch nicht in der Lage, in jedem Einzelfalle sagen zu können, worauf die Schädigung des ZNS. zurückzuführen ist, möchten uns darüber aber folgende Vorstellungen machen: wenn man bei infektiös-grippalen Erkrankungen, die im Kindesalter ja sehr häufig mit mehr oder minder starken Erscheinungen seitens des ZNS. („Initialkrämpfen", Meningismen, Apathie, leichter Benommenheit) einherzugehen pflegen, den Liquor genauestens untersucht, so findet man gar nicht selten Veränderungen, die nicht nur für einen Meningealhydrops, sondern für *parainfektiöse Encephalitiden* sprechen (leichte Eiweiß- oder Zellvermehrung, ohne Mastixzacke)[2], Befunde, die wir früher ohne die jetzt übliche verfeinerte Liquorauswertung nicht erfaßt hätten. Es ist nun durchaus vorstellbar, daß in manchen, vielleicht vielen Fällen von Vaccineencephalitis früher einmal eine solche, sicher oft minimale und nur mit genauester Liquoruntersuchung nachweislich gewesene „parainfektiöse Encephalitis" überstanden würde, durch die für eine anläßlich der Vaccination auftretende Encephalitis dann „der Boden vorbereitet" war. Und zwar werden wir uns vorstellen können, daß durch solche encephalitisch-myelitische Prozesse die Blut-Liquor- oder Blut-Gehirn-Schranke durchbrochen wird (so muß ja auch in den oben zitierten Versuchen das Eindringen der Vaccine in das gegenüber den Kontrolltieren geschädigte Hirn erklärt werden), wodurch dann das normalerweise im Blut des Impflings kreisende Vaccinevirus erst die Möglichkeit gewinnt, auf dem Blut- oder Liquorwege ins ZNS. zu gelangen und hier zu haften. Ob diese unsere Vorstellungen richtig sind, vermögen wir, bis heute ohne die Möglichkeit, diesen Weg beim Menschen experimentell nachzuweisen, nicht zu sagen. Es erscheint uns aber richtiger, auf Grund der bisher bekannten Tatsachen (normale

[1] Selbstverständlich sind diese Versuchsbedingungen sehr massiv und entsprechen keineswegs den Verhältnissen, unter denen beim Menschen vacciniert wird und postvaccinale Erkrankungen des ZNS. auftreten. In Anbetracht aber der Seltenheit der postvaccinalen Encephalomyelitiden gegenüber der Zahl der Gesamtimpfungen wird man die Versuchsbedingungen, wenn man nicht Hekatomben von Tieren opfern will, schon besonders massiv gestalten müssen, um die Wahrscheinlichkeit eines positiven Ausfalles zu haben.

[2] Vgl. *Samson*, Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. Dresden **1931**, 218/223 und Erg. inn. Med. **41**, 749/756 (1931).

Anwesenheit des Vaccinevirus im Blut, Ansiedlung desselben nur im geschädigten Gehirn, Nachweis bei postvaccinaler Encephalomyelitis) uns konkretere Vorstellungen zu machen, als — in alter Weise und etwas verschwommen — lediglich von einem „locus minoris resistentiae" zu sprechen, womit eigentlich nichts gesagt ist.

In unserem Fall brauchen wir aber für die Erklärung der Genese die Hilfshypothese einer vorhergegangenen *un*bemerkten parainfektiösen Erkrankung im ZNS. gar nicht, da das Kind vor kurzer Zeit erst eine Poliomyelitis durchgemacht hatte, sein ZNS. also bereits „geschädigt" war. Nach unserer Auffassung ist also das Poliomyelitisvirus der „Schrittmacher" für die Vaccine gewesen, indem es als *typisch* „neurotropes" Virus auf seinem Wege ins ZNS. zu einer Permeabilitätsveränderung der Blutspinalmark- oder Blutliquorschranke führte, so daß später das Vaccinevirus, abweichend von dem normalen Impfverlauf, aus dem Blut den Weg ins ZNS. finden und hier haften konnte[1]. Gerade der Umstand, daß beim zweitenmal auch ein Spinalsegment befallen wurde, in dem bereits die Ersterkrankung abgelaufen war, spricht mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit dafür: auch das Poliomyelitisvirus muß ja zunächst von seiner Eintrittspforte in den Schleimhäuten des Nasen-Rachenraumes unter Durchbrechung der Blutspinalmark- oder Blutliquorschranke ins ZNS. gelangt sein.

Für unsere Annahme, daß beim Auftreten einer parainfektiösen Erkrankung des ZNS. erst ein anderes Virus wirksam gewesen sein muß und für den speziellen Fall, daß gerade das Poliomyelitisvirus als ein solcher „Schrittmacher" wirken kann, fanden wir übrigens eine entsprechende Literaturangabe:

Baller[2] beschreibt einen Patienten, der vor 8 Jahren eine Poliomyelitis überstanden hatte, und bei dem es dann im Anschluß an eine einmalige Diphtherieerkrankung zu viermaligen Lähmungs-„Rezidiven" kam, die 3mal das gleiche Bein, beim viertenmal einen Arm betrafen. Er nimmt an, daß „die Poliomyelitis zu einer dauernden Schädigung der Ganglienzellen des Rückenmarks führe und sie so zu neuen (myelitischen) Erkrankungen disponiert mache", eine Auffassung, der wir uns durchaus anschließen, wenn wir auch heute die „Disposition" des einmal erkrankt gewesenen Rückenmarkes, etwas konkreter, in einer Permeabilitätsänderung der Schranke zwischen Blut-Liquor einerseits, ZNS. andererseits sehen möchten[3].

Aus unseren Ausführungen über die vermutliche Genese unseres Falles geht hervor, daß wir für die Entstehung der postvaccinalen Schädigung des ZNS. nicht ein „neurotropes Virus", aber auch nicht ein

---

[1] Selbst wenn man die erste Erkrankung nicht als Poliomyelitis auffassen will, wird man annehmen müssen, daß sie der Schrittmacher für die zweite Myelitis gewesen ist, und auch dann behalten unsere oben gemachten Ausführungen über die vermutlich vaccinale Genese derselben ihre Gültigkeit.

[2] Neur. Zbl. **39**, 658 (1920).

[3] Diese unsere Vorstellung ist auch genauer, als wenn man, wie z. B. *van Bogaert* (zit. von *Lucksch*, Med. Klin. **1932**, 1557) von einer „réaction neuroallergique" der Organe oder des Individuums spricht.

zweites „latentes Virus" annehmen, das zur Zeit der Vaccination „aktiviert" worden ist.

Wir glauben vielmehr, daß durch die Ersterkrankung der Boden für die zweite Myelitis vorbereitet wurde und haben an Hand tierexperimenteller Ergebnisse[1] darüber präzisere Vorstellungen entwickeln können. Damit soll aber keineswegs gesagt sein, daß *alle* paravaccinalen zentralnervösen Erkrankungen so entstanden sein *müssen* (wenn wir auch persönlich geneigt sind, es zu vermuten). Bekanntlich ist ja die Frage der Pathogenese der postvaccinalen Erkrankungen des ZNS. noch immer strittig, und wir möchten unsere oben gegebene Deutung auch nur als eine bisher unbewiesene, wenn auch durch experimentelle Ergebnisse wahrscheinlicher gemachte *Theorie* zur Diskussion stellen. Und so geeignet an sich unser Fall zunächst schien, auch zur prinzipiellen Aufklärung der Frage nach der Pathogenese zu dienen, weil es sich um das Vorkommen einer zentralnervösen Störung bei einem *nachweislich vorinfizierten* Kinde handelt, so müssen wir doch zugeben, daß es Ausnahmen von den Immunitätsgesetzen gibt, und es sich somit auch um eine zweite „poliomyelitische" Erkrankung gehandelt haben könnte, obgleich das klinische Bild der zweiten Erkrankung dieser Möglichkeit unserer Meinung nach widerspricht. Aber *absolut beweisend* für die vaccinale Genese würde nur der Nachweis des Vaccinevirus im Liquor gewesen sein, wenn er unternommen worden und geglückt wäre, weshalb wir auch im Titel der Arbeit nicht die Bezeichnung „Vaccinemyelitis", sondern „Myelitis post vaccinationem" gewählt haben, um damit *kausal* nichts zu präjudizieren.

Wenn wir somit auch bezüglich der Entstehung dieser Myelitis post vaccinationem nicht in der Lage sind, etwas absolut Sicheres und Bewiesenes auszusagen, uns vielmehr in mehr oder weniger gesicherten Mutmaßungen ergehen müssen, so ändert das nichts an der Merkwürdigkeit unserer Beobachtung und ihrer Einzigartigkeit, die darin besteht, daß es sich um eine Myelitis handelt, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Vaccination bei einem nachweislich, und zwar mit Poliomyelitis vorinfizierten Kinde aufgetreten ist.

[1] *Eckstein*, l. c.

Castrop-Rauxel I (Westfalen), Herner Straße 25.

Kleine Mitteilungen und Kasuistik.

(Aus dem Kaiserin Auguste Victoria-Haus, Reichsanstalt, Berlin-Charlottenburg.)

Zur Behandlung des Keuchhustens mit Brom.

Von

Dr. **Walter Belmonte,**

ehem. Assistent.

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 27. März 1933.*)

Dem Praktiker kann die „moderne" Behandlung des Keuchhustens mittels Vaccine von *Bordet-Gengou*schen Bacillen noch nicht empfohlen werden.

Über den Wert dieses Verfahrens herrscht bisher keine einheitliche Meinung (*Wildtgrube*[1]). Dabei lassen wir es dahingestellt, ob der zum Teil angegebene Erfolg nicht scheinbar ist und lediglich auf Suggestion beruht (*Bayer*[2]). Wohl aber sahen wir bei der Impfstoffbehandlung auch Komplikationen: z. B. traten bei einem Kind Krämpfe auf, welche wir als Folge dieser Therapie auffassen mußten.

Beim Keuchhusten handelt es sich um eine zentrale Reizung durch Toxine. Daher ist es verständlich, daß Medikamente, welche *peripher* angreifen, nur wenig nützen.

Wir haben systematisch[3] die verschiedensten *zentral* wirkenden Sedativa erprobt (z. B. Codein, Dicodid, Luminal, Chinin, Chineonal, Nautisan, Eumydrin u. a.). Dabei hat es sich gezeigt, daß *Brompräparate* allen anderen Medikamenten überlegen sind. Auch zeigte Brom von allen geprüften Mitteln am wenigsten Nebenwirkungen.

Die Salze des Brom waren für sich allein ungeeignet: Ammonium bromatum reizte den Magen zu stark, Kalium bromatum wurde wegen der bei Kindern ungünstigen Wirkung des Kalium vermieden. Natrium bromatum wirkte zu schwach. Ebenso hatten Bromoform (Tribrommethan) und Bromural nur geringen Einfluß.

Hingegen bewährte sich eine Mischung ähnlich dem von *Erlenmeyer* angegebenen Bromwasser ausgezeichnet, zu der Bromtabletten oder wegen der Billigkeit Compretten MBK Bromum compositum verwendet wurden.

Es wurden 30 Compretten in 400,0 Wasser + 50 Sirup Rubi Ideae gelöst. Da eine Comprette 1,2 g Bromsalz (Kalium bromatum 0,6;

[1] *Wildtgrube*, Kinderärztliche Praxis. **7** (1931).

[2] *Bayer*, Medizin. Klinik **42** (1932).

[3] Auf Veranlassung von Herrn Oberarzt Dr. *Langer*.

Natrium bromatum, Ammonium bromatum aa 0,3) entspricht, enthält 1 Eßlöffel dieser Lösung 1,2 g; 1 Kinderlöffel 0,8 g; 1 Teelöffel 0,4 g.

Die Dosierung war

bis 3 Monate . .	0,4—0,6 g	Bromsalz täglich
„ 5 „ . .	0,6—1,2 g	„ „
„ 1 Jahr . . .	1,2—1,6 g	„ „
„ 3 Jahre . . .	1,8 g	„ „
über 3 „ . . .	1,8—3,6 g	„ „

Diese Dosis wurde 4 Wochen lang gegeben, und dann $^1/_3$ der Menge verabreicht.

Um eine besonders intensive Bromassimilierung zu erzielen, ist erfahrungsgemäß eine Verminderung des Halogen Chlor zu empfehlen. *Entsprechend sahen wir bei salzarmer Kost besonders gute Wirkung.* Um Schäden durch Kochsalzmangel zu vermeiden, verzichteten wir auf völlig salzlose Ernährung. Es wurde daher die Milch entsprechend dem Alter unverändert zugeführt, aber sonst völlig salzfreie Kost verabreicht. So wurde nur eine sehr beschränkte Menge Kochsalz aufgenommen. Da Titrosalz als Geschmackskorrigenz den günstigen Erfolg nicht verminderte, verwendeten wir es später regelmäßig. So kam in der Küche unserer Keuchhustenabteilung während der Versuche nur Titrosalz, kein Kochsalz zur Verwendung.

Auf diese Weise wurden 107 Kinder behandelt. Brom ist kein spezifisches Mittel, sondern dämpft die zentrale Reizung. Daher konnten wir auf diesem Weg den Keuchhusten nicht coupieren, wohl aber die Krankheit weitgehend erleichtern und den Verlauf abkürzen.

Nebenwirkungen: Nach etwa 4 Wochen trat bei 18 Kindern Schläfrigkeit und 4mal pustulöses Exanthem auf. Da Brom nur langsam ausgeschieden wird und noch einige Zeit nachwirkt, konnte bei diesen Erscheinungen die Bromtherapie abgesetzt werden. Dies konnte um so unbedenklicher geschehen, als bei diesen Kindern der Krampfhusten weitgehend nachgelassen hatte. Es wurde Kochsalz (1—5 g) in der Nahrung gegeben und als Antidod 20proz. Coffeinlösung 2—3mal täglich 1 bis 10 Tropfen je nach Alter.

Bei allen Kindern waren Appetit und Stuhlgang stets ungestört. Im Urin kann Brom nach etwa 3 Wochen nachgewiesen werden. Von dieser Zeit ab ist auch die Stimmung der Kinder etwas apathisch. Kontraindikationen gegen die Therapie bestehen nicht.

Da durch Änderung des Milieus bei der Krankenhausaufnahme oft eine günstige Beeinflussung des Keuchhustens erfolgt, haben wir mit der Erprobung unserer Behandlung — Brom und kochsalzarme Diät — erst einige Tage nach der Beobachtung des Kindes eingesetzt.

Um objektiv die verminderte Zahl und geringere Schwere der Anfälle bei Brombehandlung darzustellen, haben wir auf Abb. 1 die Zahl der Anfälle bei 30 mit Brom behandelten Kindern weiteren 30 Kindern,

die ohne Brom behandelt wurden, gegenübergestellt. Man sieht deutlich, daß die Zahl der Anfälle besonders nach allmählichem Ersatz des Cl, im Organismus durch Brom absinkt.

Vor allem aber muß betont werden, daß die Anfälle auch in ihrer Stärke bei Brombehandlung wesentlich milder verlaufen.

Auf Abb. 2 sind wieder 30 brombehandelte Kinder mit 30 anderen verglichen. Es wurden hierbei nur Kinder im Stadium convulsivum, die ja die überwiegende Mehrzahl der in die Klinik zur Aufnahme gelangenden Kranken darstellen, berücksichtigt.

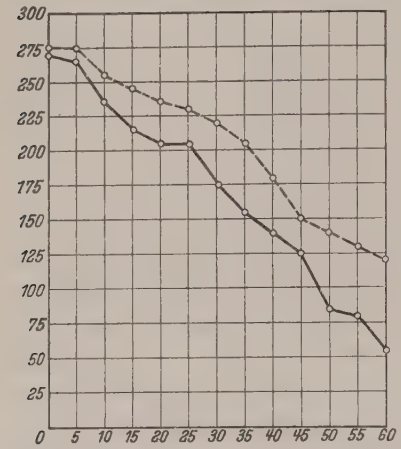


Abb. 1. ——— Zahl der Anfälle bei 30 mit Brom behandelten Kindern. – – – – Bei 30 anderen Kindern, die ebenfalls medikamentös behandelt wurden, liegt die Zahl der Anfälle wesentlich höher. Auf der Abszisse die Zeit des Krankenhausaufenthaltes in Tagen.

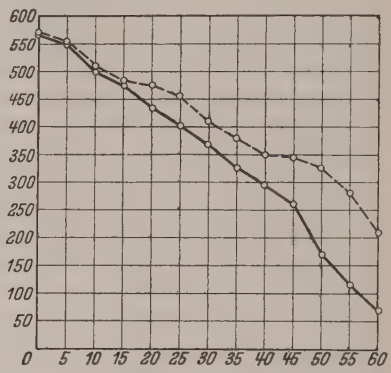


Abb. 2. Jeder leichte Anfall ist einfach gezählt, jeder mittelschwere doppelt und jeder schwere Anfall 3fach gewertet.

Bei den Anfällen haben wir je nach Intensität 3 Gruppen unterschieden: a) Leichter Anfall, b) mittelschwerer Anfall mit Cyanose, c) schwerer Anfall mit Wegbleiben.

Es geht deutlich hervor, daß nicht nur die Zahl der Anfälle geringer ist, sondern auch die Stärke weitgehend nachläßt.

Zusammenfassung.

Durch kochsalzarme Ernährung und Bromtherapie gelingt es, Zahl und Intensität der Keuchhustenanfälle weitgehend herabzusetzen.

Nebenwirkungen sind kaum vorhanden und harmlos.

Daher kann diese Therapie gerade dem Praktiker nachdrücklich empfohlen werden.

Leipzig O 5, Oststr. 25, Univ.-Kinderklinik.

Berichtigung.

In dem Aufsatz „Untersuchungen über den Glykogengehalt der Leber", IV. Mitteilung, in Band 54, Heft 3/5 dieser Zeitschrift muß der Name des Verfassers nicht Glotz, sondern *Gloz* heißen.

(Aus dem Kaiserin Auguste Victoria-Haus. — Direktor: Prof. Dr. *L. Langstein*.)

Über die Einwirkungen des bestrahlten Ergosterins auf den Kreislauf.

(Klinische und tierexperimentelle Studien.)

Von

L. Doxiades und **W. Uhse.**

Mit 10 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 10. März 1933.*)

Anlaß zu den folgenden Untersuchungen gaben uns die Veröffentlichungen der Autoren *Erik Agduhr* und *Nils Stenström*[1] über die Erscheinungen des Elektrokardiogramms mit antirachitischen Mitteln behandelter Tiere im Jahre 1929 sowie die Arbeit von *Herlitz*, *Jundell* und *Wahlgreen*[2] aus dem gleichen Jahr über Schädigungen des Herzens durch antirachitische Mittel. Die erstgenannten Forscher haben eingehende Untersuchungen über den Einfluß des Lebertrans auf das Ekg. angestellt und gefunden, daß selbst kleinste Dosen Lebertran imstande sind, Veränderungen am Ekg. hervorzurufen. Als Versuchstiere wurden weiße Mäuse, Ratten, Kaninchen, Hunde, Ferkel und Kälber benutzt.

Die elektrokardiographischen Veränderungen nach Darreichung von Lebertran, unabhängig von der Größe der Einzeldosis und der Dauer der Verabfolgung, bestanden in einer Verlängerung der Überleitungszeit a—v und der QRS-Zeit sowie einer Verzögerung innerhalb der Finalschwankung.

Von den benutzten Versuchstieren zeigten Kaninchen und weiße Mäuse eher und deutlichere Veränderungen des Ekg. als die übrigen Tiere. Das Hunde-Ekg. wurde am wenigsten beeinflußt.

Es handelt sich also bei diesen Untersuchungen vorwiegend um zeitliche Abweichungen vom normalen Zackenverlauf.

Finden wir also eine zeitliche Abweichung, und zwar eine Verlängerung des QRS-Teiles, so muß eine Störung der Funktion der flinken (Papillar-) Muskulatur vorliegen. Eine Verlängerung der Überleitungszeit ist auf eine behinderte Ausbreitung des Kontraktionsreizes im Atrioventrikularsystem zurückzuführen. Die klinische Bedeutung der Finalschwankung ist nach den mehr als zahlreichen Arbeiten über diesen Abschnitt des Ekg. klargestellt. Ihr abnormer Verlauf hängt ab von

einer funktionellen Störung des Myokards. Diese Störung ist meistens hervorgerufen durch eine Myokardschädigung auf medikamentösem oder toxischem Wege wie auch durch Thrombose oder Embolie der Kranzarterien sowie durch Ernährungsstörung der Wandmuskulatur.

Im Jahre 1931 berichteten wiederum die schwedischen Autoren *Herlitz*, *Jundell* und *Wahlgreen*[3] über ihre elektrokardiographischen Befunde an mit Vigantol behandelten Tieren. Sie fanden bei weißen Mäusen und Kaninchen die gleichen elektrokardiographischen Veränderungen wie bei den Lebertrantieren, nämlich Verlängerungen der Reizleitungszeit und Abweichungen im Verlauf des Kammerkomplexes.

In einer im vergangenen Jahre erschienenen Arbeit teilen *Jundell* und *Stenström*[4] ihre Erfahrungen mit über das Ekg. von Kindern, die mit Lebertran oder Vigantol behandelt wurden. Danach traten bei diesen Kindern die gleichen Ekg.-Veränderungen auf wie sie von den schwedischen Autoren im Tierexperiment nachgewiesen wurden.

I. Klinischer Teil.

Unsere Untersuchungen beruhen auf Erfahrungen, die wir sowohl klinisch wie auch tierexperimentell gewannen. Wir untersuchten im Laufe des letzten halben Jahres insgesamt 75 rachitische Kinder. Unter diesen waren zunächst 22 Kinder, die in der Zeit vom 1. II. bis 31. III. 1932 zum Zwecke der Rachitistherapie oder Prophylaxe täglich $^1/_2$ l Vipromilch erhielten. Über die Behandlung der Rachitis und Spasmophilie mit einem Vigantolmilchpulver, Vipro genannt, berichtete *W. Catel*[5] im Jahre 1932. Die Vipromilch enthält in 500 g Milch 3 Tropfen Vigantolöl. Wir haben nun diese Behandlung bei meist florid-rachitischen Kindern, wie erwähnt, 8 Wochen durchgeführt. Zusammenfassend können wir die guten Erfahrungen *Catels* voll bestätigen.

Wir haben von diesen Kindern 6—7 Monate nach Abschluß der Behandlung Ekg., und zwar wiederholt aufgenommen. Die Aufnahmen erfolgten, während der Säugling auf dem Schoß der Mutter saß, mit den üblichen Neusilbermanschetten in Ableitung 1. Mit Geduld gelang es uns, in allen Fällen technisch einwandfreie Ekg. zu erzielen. Nach unserer Auffassung ist es selbst bei sehr aufgeregten Kindern möglich, unter Berücksichtigung der Manschettenwärme und mit einigem Zeitaufwand gute Bilder zu erhalten. Die langjährige Erfahrung in der Beurteilung normaler und pathologischer Säuglings-Ekg. gestattet uns, selbst geringe Abnormitäten des Kurvenbildes zu erkennen.

Überblicken wir die gewonnenen Ekg. unserer mit Vigantolmilch behandelten Kinder, so läßt sich folgendes sagen: Die Ekg.-Veränderungen betreffen vor allem die Finalschwankung. Bei 15 von den 22 mit Vigantolmilch wegen Rachitis behandelten Kindern haben wir diese Abweichung festgestellt.

Eine II. Gruppe vorwiegend therapeutisch mit Vigantollebertran behandelter Kinder wurde ebenfalls elektrokardiographisch verfolgt. Die erste Registrierung des Herzaktionsstromes erfolgte, in der gleichen Weise wie früher erwähnt, vor Beginn der Behandlung. Die Kinder erhielten 2mal täglich $^1/_2$ Teelöffel Vigantollebertran vor dem Essen 6 Wochen lang. Die rachitischen Erscheinungen gingen in der üblichen Zeit zurück. Die Zahl der so behandelten Kinder betrug 20. Die Kontroll-Ekg. erfolgten meist in 14tägigen Abständen. Die ersten Veränderungen stellten sich frühestens nach 4wöchiger Behandlungsdauer ein. Sie betrafen wiederum im wesentlichen die Finalschwankung.

Bei einer III. Gruppe von 14 Kindern, die teils von uns, teils von Kollegen Vigantol als Öl oder in Form von Dragées erhielten, fertigten wir gleichfalls mit derselben Methode Ekg. an. Auch bei diesen Kindern haben wir Veränderungen der Finalschwankung gefunden.

Da bei der Rachitistherapie die Ultraviolettbestrahlung zu den wirksamsten Behandlungsmethoden gehört, untersuchten wir in der gleichen Weise 10 Kinder, die 20 therapeutische von 2×3 bis 2×15 Minuten dauernde Höhensonnenbestrahlungen erhielten. Diese Kinder zeigten keine Veränderungen am Ekg.

Da der Lebertran bekanntlich nicht nur als Antirachiticum, sondern als ein beliebtes roborierendes Mittel gilt, haben wir einige Kleinkinder elektrokardiographisch untersucht, die mehrere Winterhalbjahre lang 2mal täglich 10,0 g reinen Lebertran erhielten. Die Zahl dieser Kinder ist klein. Wir beabsichtigen noch, diese Untersuchungen auf eine größere Zahl von Kindern zu erstrecken. Unter diesen bis jetzt angefertigten Ekg. fanden wir einmal Veränderungen an der Finalschwankung, die den oben erwähnten gleichen. Eingehenderen Bericht über die gewonnenen Resultate wird demnächst der eine von uns (*Uhse*) erstatten. Über den pathognomonischen Wert der erhobenen Befunde werden wir im Zusammenhang mit den tierexperimentellen Ergebnissen diskutieren.

II. Tierexperimenteller Teil.

Der 2. Teil unserer Untersuchungen befaßt sich mit den Ergebnissen, die wir im Tierexperiment gewannen.

Als Versuchstiere benutzten wir zunächst eine Gruppe von vier 6 Wochen alten Hunden desselben Wurfes, deren Gewicht beim Beginn des Versuches zwischen 1000 und 1600 g lag. Sie erhielten zunächst als Nahrung rohe, angewärmte Milch mit Zwieback. Diese Kost verabfolgten wir 4 Wochen lang und gingen dann zu einer gemischten Kost, bestehend aus Fleisch, Brot und Kartoffeln, über. Von diesen Hunden erhielt das Tier Nr. 258 täglich mittels einer Sonde nüchtern 3 Tropfen Vigantol aus krystallisiertem, reinem Vitamin D_2, und zwar in der Zeit vom 6. I. bis 17. II. 1933, also 6 Wochen lang. Das 2. Tier dieser Gruppe mit der Nr. 259 bekam in derselben Weise und der gleichen Zeit täglich 2 Tropfen desselben Präparates. Die von uns gewählte Vigantol-Dosis entsprach den üblichen therapeu-

tischen Gaben bei Säuglingen. Die 2 übrigen Tiere Nr. 260 und 261 dieser Gruppe galten als Kontrolltiere.

Aus dem nahezu parallelen Verlauf der Gewichtskurven ist zu ersehen, daß die 6wöchige Vigantoldarreichung weder einen Gewichtsstillstand noch Gewichtsabfall hervorrief. Auch das gute Allgemeinbefinden der Vigantolhunde unterschied sich in nichts von dem der Kontrolltiere. Dieser Umstand berechtigt uns zu behaupten, daß die verabfolgte Einzel- und Gesamtvigantolmenge ohne nachteiligen Einfluß auf das Verhalten des Allgemeinzustandes war.

Eine II. Gruppe von 4 jungen Hunden desselben Wurfes, deren Gewicht beim Beginn des Versuches um 4000 g lag, erhielt zunächst dieselbe Kost wie die I. Gruppe; auch hier erfolgte nach 4 Wochen die Umstellung auf die eben in ihrer Zusammensetzung erwähnte gemischte Kost. Das Tier Nr. 1123 bekam 4 Wochen lang täglich 12 Tropfen Vigantol nüchtern, durch die Sonde eingeführt. Dem Tier Nr. 1125 wurden täglich, auch 4 Wochen hindurch, 25 Tropfen Vigantol verabfolgt. Das von uns verwandte Präparat enthält in 25 Tropfen oder 1 ccm 0,3 mg krystallinisches Vitamin D_2. Die übrigen Hunde aus dieser Gruppe galten als Kontrollen.

Auch die Gewichtskurven dieser mit relativ großen Vigantoldosen behandelten Tiere zeigen im Vergleich zu den Kontrollen keine wesentlichen Unterschiede.

Von der Durchführung weiterer Vigantolsondierungsversuche, die wir als allein exakte Methode der oralen experimentellen Vigantolapplikation betrachten, mußten wir trotz wiederholten Bemühens bei ganz jungen, 4 Wochen alten Kaninchen mit einem Gewicht zwischen 150,0 g bis 200,0 g Abstand nehmen.

Daher benutzten wir als III. Gruppe unserer Tierversuche 4 ausgewachsene Kaninchen, deren Gewichte zwischen 2000 g bis 2800 g lagen. 2 Tiere dienten als Kontrollen. Das Tier Nr. 1131 erhielt 3 Wochen lang täglich 0,06 mg Vitamin D_2, d. h. 5 Tropfen Vigantol, nüchtern durch die Sonde. Das Tier Nr. 1132 bekam in der gleichen Weise täglich 0,12 mg Vitamin D_2.

Die Vigantolfütterungsversuche auch bei diesen Tieren ließen keinen schädlichen Einfluß auf den Verlauf der Gewichtskurve und das Allgemeinbefinden erkennen.

Bei allen der eben geschilderten Versuchsreihen wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen vor Beginn der Versuche Ekg. aufgenommen. Zur Technik der Aufnahmen ist folgendes zu sagen: Zur Ableitung des Herzaktionsstromes verwandten wir Nadelelektroden, die 2—3 cm tief unter die Haut eingeführt wurden. Da die Kurvenbilder der ersten Ableitung besonders deutlich sind, blieben wir bei dieser Art der Aufnahmen. Die Registrierung erfolgte täglich während der Versuchsdauer um dieselbe Zeit und unter denselben Bedingungen. Innerhalb kurzer Zeit gewöhnen sich die Tiere so, daß ein Festhalten nicht notwendig ist.

An dieser Stelle möchten wir kurz darauf hinweisen, daß der allgemeine Gesundheitszustand der Versuchstiere unbedingt berücksichtigt werden muß. Als Beispiel dafür erwähnen wir die Befunde an einem

Hunde (Nr. 262), der außerhalb der bisher erwähnten Versuchsreihen liegt. Das Ekg. dieses Hundes, dessen Herzauskultation ein systolisches Geräusch aufdeckte, zeigte zunächst einen fast völlig normalen Verlauf. Wir schlossen dieses Tier aus unseren Versuchsreihen aus, da sein Allgemeinzustand wie seine Gewichtskurve es ungeeignet erscheinen ließ. Um nun an diesem funktionell zweifellos geschädigten Herzen den Einfluß des Vigantols zu prüfen, injizierten wir 1 ccm Vigantolöl intramuskulär. 24 Stunden nach dieser Injektion trat am Ekg. Vorhofflattern und nach einigen Tagen Vorhofflimmern auf, dabei Gewichtsstillstand und weitere Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Acht Tage nach der Einspritzung starb das Tier. Wir haben nicht die Absicht, aus diesem einzelnen Ergebnis weitgehende Rückschlüsse zu ziehen.

Die genaue Untersuchung dieses Herzens durch *W. Koch* ergab keine morphologischen Veränderungen des Myokards oder spezifischen Muskelsystems. Dieser Fall zeigt, daß es zum Tode führende funktionelle Herzstörungen ohne nachweisbaren morphologischen Befund gibt.

Was nun die an unseren Tierversuchen erhobenen Ekg.-Befunde betrifft, so läßt sich zusammenfassend folgendes sagen: die Ekg. der ersten Versuchsgruppe, die relativ kleine Mengen Vitamin D_2 erhielt, zeigen nur geringe Veränderungen, und zwar so, daß am Ekg. des 3-Tropfen-Hundes nach 3 Wochen eine Abflachung der Finalschwankung und nach 4 Wochen ein Absinken unter die isoelektrische Linie auftrat. Auch das Ekg. des 2-Tropfen-Hundes wies ein Flacherwerden der Finalschwankung mit Neigung zur Negativität der T-Zacke auf, eine Erscheinung, die gegen Ende des Versuches deutlicher wurde.

Bei der Versuchsreihe der mit größeren Mengen Vigantol gefütterten Hunde sind die Ekg.-Veränderungen deutlicher. Der 12-Tropfen-Hund wies bereits am 7. II., d. h. 10 Tage nach Beginn der Vigantoldarreichung Vorhofunregelmäßigkeiten auf, die nach vorübergehendem Verschwinden sich 6 Tage später wieder zeigten. Am Ekg. des 25-Tropfen-Hundes fanden wir schon am 3. Versuchstag eine wesentliche Abflachung bzw. ein Negativwerden der Finalschwankung. Diese Veränderungen erwiesen sich als transitorische. Vorhofunregelmäßigkeiten traten am Ekg. dieses Hundes am 12. Tage auf. Auch sie waren nicht konstant.

Über die Kaninchen-Ekg. läßt sich folgendes sagen: Am Ekg. des 5-Tropfen-Kaninchens machte sich bereits am 3. Behandlungstage eine Abflachung der Finalschwankung bemerkbar, wobei die T-Zacke zur Negativität neigte. Am 21. Tage der Vigantoldarreichung zeigten sich neben diesen Erscheinungen Vorhofunregelmäßigkeiten.

Das Ekg. des 10-Tropfen-Kaninchens registrierte schon 4 Tage nach Beginn der Fütterung Störungen im Kontraktionsmechanismus der Vorhöfe, die mit Unterbrechungen wieder erschienen. Gegen Ende der Behandlungszeit war der Ablauf der Finalschwankung verzögert und die

T-Zacke nach abwärts gerichtet. Auch bei den Kaninchen waren die erwähnten Veränderungen transitorische.

Überblicken wir unsere klinisch und experimentell gewonnenen elektrokardiographischen Befunde, und vergleichen wir sie mit den Ergebnissen von *Jundell*, *Stenström* und *Wahlgreen*[1], [2], so dürfen wir folgendes feststellen: Auch wir haben an den Hunde-Ekg. nach Zufuhr von kleinen Vigantolmengen nur geringe, wenig auffällige Veränderungen gesehen. Die von den schwedischen Forschern berichteten minimalen zeitlichen Unterschiede im Ablauf des a-v-Teiles am Ekg. können wir nicht in vollem Umfange bestätigen. Unsere Befunde beziehen sich sowohl was die klinischen wie auch die tierexperimentellen Ergebnisse betrifft, im wesentlichen auf Veränderungen im Ablauf der Finalschwankung.

Unsere bisher erwähnten Untersuchungen hatten den Zweck, die Einwirkung des lange Zeit hindurch verabfolgten bestrahlten Ergosterins auf das Ekg. zu prüfen. Um nun den Einfluß des Vigantols auf das Ekg. bei einmaliger größerer Applikation am Versuchstier zu erforschen, sind wir so vorgegangen, daß wir an narkotisierten Hunden und Kaninchen am Beginn des Versuches das Ekg. aufnahmen und dann diesen Tieren intravenöse Injektionen von in physiologischer NaCl-Lösung emulgiertem Vigantol machten. Gleichzeitig maßen wir vor und nach Vigantolanwendung direkt den Carotisdruck. Die gleichzeitige Registrierung des Ekg. und des Blutdruckes wurde in gemeinsamer Arbeit mit dem Kollegen *H. Fuchs* aus dem physiologischen Institut der tierärztlichen Hochschule ausgeführt. Zur Blutdruckmessung benutzten wir ein eigens zu diesem Zweck von *H. Fuchs* konstruiertes Quecksilbermanometer.

In einer demnächst erscheinenden Arbeit von *Doxiades* und *Fuchs* wird ausführlich über eine Vermeidung der bei den früher angewandten Methoden der direkten Blutdruckmessung leicht eintretenden Blutgerinnung berichtet. Hier sei nur kurz darauf hingewiesen, daß die Quecksilbersäule mit der Carotis unter Verwendung von 20proz. Magnesiumsulfatlösung druckfest verbunden wird. So gelingt es, die direkte Blutdruckmessung ungestört über längere Zeit hinaus durchzuführen.

Als erstes Versuchstier verwandten wir ein kräftiges, älteres Kaninchen mit einem Gewicht von 4 kg. Am Ekg. trat nach intravenöser Einspritzung von 0,15 mg Vitamin D_2, in 2,5 ccm NaCl emulgiert, keine Veränderung auf. Nach einer 2. Injektion von 50 Tropfen Vigantol konnten wir bereits nach einer Minute eine Verzögerung im Ablauf des S-T-Intervalles feststellen. Diese Verzögerung wurde nach einigen weiteren Minuten deutlicher und verstärkte sich weiterhin nach einer dritten und letzten Injektion von 5 ccm reinen Vigantols. Der Blutdruck betrug am Beginn des Versuches 130 mm Hg und blieb bis zum Schluß des Versuches unverändert.

Bei einem 2. Versuchstier, einem Kaninchen von 2 kg Gewicht, trat 3 Minuten nach 25 Tropfen Vigantol eine Beschleunigung und Vertiefung der Atmung, Senkung des Blutdruckes von 110 auf 85 mm Hg und am Ekg. eine Verschmelzung der Vorhof- mit der Finalschwankung auf. Auf eine 2. Gabe von 50 Tropfen Vigantol vertiefte sich die Atmung weiter, der Blutdruck sank auf 70 mm und die elektrokardiographischen Veränderungen wurden noch deutlicher. 45 Minuten nach Beginn des Versuches ging das Tier unter rapidem Abfall des Blutdruckes an Atemlähmung zugrunde.

Aus dem Verlauf dieser Versuche schließen wir, daß innerhalb derselben Tierart die Toxizität des bestrahlten Ergosterins eine sehr verschiedene ist.

An 2 weiteren Kaninchen prüften wir, ob das Lösungsmittel des Vigantols, nämlich das Sesamöl, irgendwelchen Einfluß auf Aktionsstrom des Herzens und Blutdruck auszulösen imstande ist. Wir fanden weder am Ekg. noch an der Blutdruckkurve irgendwelche Veränderungen.

Um den Einfluß von Shockgiften auf Ekg. und Blutdruck bei mit Vigantol vorbehandelten und im Gegensatz dazu unbehandelten Kontrolltieren zu prüfen, haben wir zunächst an dem Hund Nr. 259 nach Abschluß der 6 Wochen dauernden Vigantoldarreichung folgenden Versuch gemacht: Am Beginn und während des Versuches wurden Ekg. und direkte Blutdruckkurven registriert. Das Ekg. dieses Hundes, das, wie wir zeigten, durch die vorherige Vigantolfütterung nicht wesentlich verändert war, wies gegen Ende dieses Versuches deutliche Abweichungen auf. Das Tier bekam 1 mg Cobragift in 1 ccm NaCl gelöst intraarteriell. Daraufhin machte sich bereits nach 2 Minuten eine zunächst noch transitorische, nach einer weiteren Minute jedoch schon konstante Negativität der Finalschwankung bemerkbar. Diese Negativität der T-Zacke verstärkte sich nach einer zweiten intraarteriellen Zufuhr von 3 mg Cobragift in 3 ccm NaCl gelöst. Die Pulsschläge nahmen gleichzeitig an Höhe zu. Der Blutdruck bei diesem Tier, der am Beginn des Versuches bei 130 mm Hg lag, sank nach der 1. Injektion auf 110 mm und nach der zweiten zunächst auf 80, um dann gegen Ende des Versuches, der insgesamt 46 Minuten dauerte, auf 90 mm Hg zu steigen, ohne daß eine Neigung zum Sinken erkennbar war.

Am gesunden Kontrollhund Nr. 1124 verlief die Registrierung des Blutdruckes und des Herzaktionsstromes nach intraarterieller Applikation von Cobragift so, daß nach der 2. Injektion eine tödlich verlaufende Blutdrucksenkung eintrat. Am Ekg. fanden wir nach der 1. Cobragiftinjektion von 2 mg ein Tiefertreten des S-T-Intervalles und eine beginnende Verschmelzung der Vorhof- mit der Finalzacke. Diese Veränderungen wurden nach einer weiteren Einspritzung von 6 mg desselben Giftes wesentlich deutlicher, und das Ekg. zeigte unter gleichzeitigem

rapiden Abfall des Blutdruckes Vorhofflimmern. Der Tod trat 40 Minuten nach der 1. Einspritzung ein.

Wie reagiert nun das Ekg. und der Blutdruck nach Cobragiftapplikation bei einem Tier, das vor dieser eine bestimmte Vigantolmenge intraarteriell erhielt? Die Blutdruckkurven vor- und nachher und die zu gleicher Zeit aufgenommenen Ekg. zeigen, daß der Einfluß des Cobragifts seine volle Wirksamkeit nicht entfalten kann.

Um die Einwirkungen des Vigantols auf den Kreislauf weiter zu prüfen, benutzten wir in einem weiteren Versuch einen Hund, der vier Wochen lang täglich 25 Tropfen Vitamin D_2 erhalten hatte. Am Beginn des Versuches lag der Blutdruck um 135 mm Hg, und das Ekg. zeigte die bereits erwähnten Abflachungen der Finalschwankung und Vorhofunregelmäßigkeiten. In Abständen von 25 Minuten spritzten wir intraarteriell je 0,8 ccm einer 5proz. Acetylcholinchloridlösung. Der Blutdruck sank 30 Sekunden nach der 1. Einspritzung auf 70 mm Hg und nach der zweiten auf 40 mm.

Wichtig ist die Tatsache, daß bei diesem Versuch die Blutdrucksenkung nur kurze Zeit anhielt und der Blutdruck bald zur früheren Höhe zurückkehrte. Das bereits durch die Vigantolfütterung veränderte Ekg. wurde durch die blutdrucksenkende Substanz nicht wesentlich beeinflußt.

Spritzt man dagegen einem normalen Kontrollhund Acetylcholinchlorid intraarteriell ein, so ist die Blutdrucksenkung eine länger anhaltende, und am Ekg. zeigt sich eine deutliche Abflachung der Finalschwankung, Vorhofflattern und -flimmern und eine Zuspitzung und Erhöhung der P-Zacke. Diese Veränderungen rufen also wesentlich tiefergreifende Störungen der Herzaktion hervor, als sie bei dem Tier auftraten, das mit Vigantol vorbehandelt wurde.

Dieselbe Resistenz bezüglich elektrokardiographischer Veränderungen und Blutdrucksenkung zeigte ein 4 Wochen lang mit täglich 12 Tropfen Vitamin D_2 gefütterter Hund. Trotz zweimaliger intraarterieller Einspritzung von insgesamt 1,5 ccm einer 1prom. Histaminlösung erreichte der Blutdruck nach rasch vorübergehender Senkung fast die anfängliche Höhe. Die Veränderungen am Ekg. glichen den durch Acetylcholinchlorid hervorgerufenen. Das unmittelbar nach der Injektion aufgetretene Vorhofflimmern bildete sich kurze Zeit später zurück.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung der Herzen unserer mit Vigantol gefütterten Hunde durch *W. Koch* ergab folgendes: Leichter, staubartiger Fettgehalt gleichmäßig in den Muskelfasern, deren Querstreifung erhalten und deren Kerne unverändert sind.

Die Gefäße zeigten makro- und mikroskopisch keinerlei Veränderungen in dem Sinne, wie sie von mehreren Autoren, allerdings nach größeren Vigantoldosen gefunden wurden.

An den Nieren waren keine degenerativen Erscheinungen festzustellen.

Diskussion.

Überblicken wir die bisher gewonnenen Ergebnisse unserer klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen, so können wir sagen, daß sich die Einwirkung des Vigantols elektrokardiographisch in einer Veränderung der Finalschwankung äußert. Daß antirachitische Mittel den Ablauf des Ekg. beeinflussen, haben, wie wir bereits am Beginn dieser Ausführungen sagten, die schwedischen Autoren als erste festgestellt. Im Gegensatz zu den Befunden dieser Forscher haben wir als wesentliche Störung im Ablauf des Ekg. die Änderung der Finalschwankung und in geringerem Maße zeitliche Differenzen der Überleitungszeit gefunden. Es fragt sich nun, ob die erwähnten Befunde als harmlose, transitorische oder als tiefe, in die Funktion des Herzens greifende Störung zu betrachten sind. Auf Grund unserer klinischen Untersuchungen müssen wir sagen, daß die einmal am Ekg. durch Vigantol hervorgerufene Störung auch noch 10 Monate später nachweisbar ist. Transitorisch kann sie also nicht genannt werden.

Was bedeutet nun diese Veränderung am Ekg. nach Vigantol? Einschaltend möchten wir bemerken, daß die genaue klinische Untersuchung der Kreislauffunktion der Vigantolkinder irgendeine andere Schädigung vorläufig nicht erkennen ließ. Wir haben die Absicht, diese Kinder weiterhin zu beobachten und vor allem das Verhalten ihres Kreislaufes gegenüber akuten Infekten zu kontrollieren.

Die anscheinend geringfügigen Veränderungen am Vigantol-Ekg. berechtigen nicht zu der Annahme, daß sie ohne wichtige pathologische Bedeutung sind. In einer klinischen Arbeit heben *E. Mosler* und *H. Sachs*[6] hervor, daß selbst kleinste Veränderungen in der Initialschwankung im Sinne eines kleinen, kaum sichtbaren Knickes prognostisch weitgehend berücksichtigt werden müssen. Unter 77 Patienten, die eine derartige Störung des Ekg. zeigten, waren nur 5 sog. Herzneurotiker; alle übrigen hatten einen objektiv nachweisbaren abnormen Herzbefund.

Unsere Erfahrungen über das Ekg. bei Scharlachkranken und -rekonvaleszenten sind folgende: An den bisher elektrokardiographisch untersuchten Kindern mit und ohne gestörte Kreislauffunktion fanden wir oberflächliche oder tiefergehende Einknickungen am aufsteigenden Schenkel der Finalschwankung. Außerdem handelt es sich um Knotenbildungen, Verzögerungen im Ablauf der S-Zacke und Verbreiterung des T-Zackengipfels. Diese Befunde entsprechen im gewissen Sinne denen der ebenerwähnten Autoren, und wir sind berechtigt anzunehmen, daß sie durch die Myokardalterationen beim Scharlach hervorgerufen sind. Da wir bei Vigantolkindern auch derartige Bilder gesehen haben, glauben wir mit ziemlicher Sicherheit behaupten zu können, daß die Vigantolschädigungen des Myokards den durch Scharlach und andere schwere Infekte verursachten gleichen.

Zusammenfassung.

1. Vigantolfütterung bewirkt im Tierversuch eine deutliche Steigerung des Blutdruckes.

2. Intravenöse Einspritzung von Vigantolemulsion ruft keine rapide anhaltende Blutdrucksenkung hervor, wie früher *Kreitmair* und *Moll* für die Katze behaupteten.

3. Eine wichtige Feststellung ist die Tatsache, daß sowohl Vigantol*fütterung* wie auch Vigantol*injektionen* die Resistenz des Blutdruckes gegenüber starkwirkenden Shockgiften steigern.

4. Am Ekg. finden sich nach Vigantolmedikation wie nach Vigantolfütterung im Tierexperiment Veränderungen der Finalschwankung.

5. Die Ekg.-Veränderungen müssen auf Störungen der Protoplasmastruktur des Herzmuskels zurückgeführt werden. Daß sie pathologisch-anatomisch oft nicht nachweisbar sind, spricht nicht gegen ihr Vorhandensein und gegen ihre funktionelle Bedeutung.

(Nach dem Vortrag vom 20. März 1933
in der Berliner Gesellschaft für Kinderheilkunde.)

Literaturverzeichnis.

[1] Acta paediatr. (Stockh.) **8**, 493—610 (1929); **9**, 229—279, 280—306, 307 bis 344, 345—391 (1930); **10**, 167—202, 203—270, 271—280 (1931). — [2] Acta paediatr. (Stockh.) **8**, 443—488 (1929). — [3] Acta paediatr. (Stockh.) **10**, 577—591 (1931). — [4] Acta paediatr. (Stockh.) **12**, 113—151 (1932). — [5] Med. Klin. **1932**, Nr 1, 28. — [6] Klin. Wschr. **1**, Nr 22.

Berlin-Charlottenburg,
Kaiserin Auguste Victoria Haus, Frankstr. 3.

Abb. 1. Ekg. eines mit Vigantoldragées behandelten Kindes: Verzögerungen im Ablauf des S—T-Intervalles, teilweise Einknickungen.

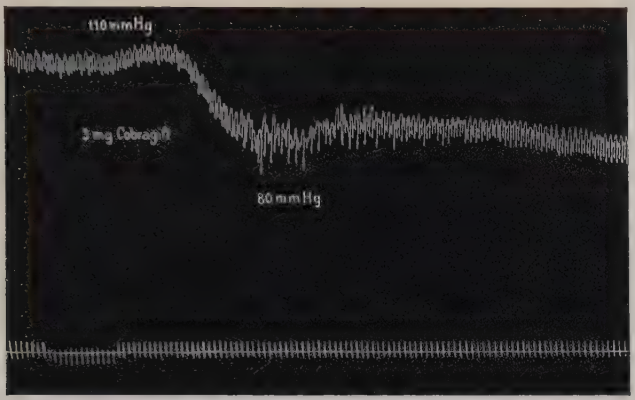


Abb. 2. Blutdruckkurve eines mit täglich 2 Tropfen Vigantol 6 Wochen lang vorbehandelten Hundes; nach intraarterieller Injektion von 3 mg Cobragift kurzdauernde geringe Blutdrucksenkung.

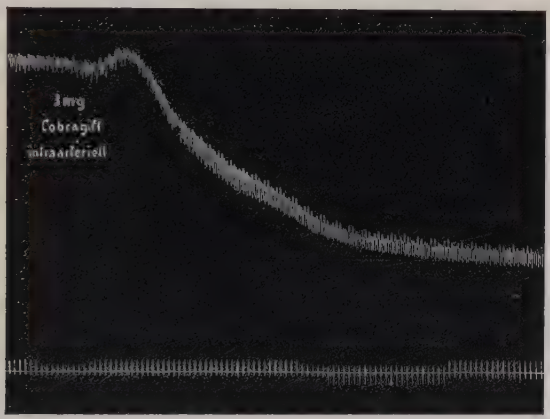


Abb. 3. Blutdruckkurve eines unbehandelten Hundes; nach intraarterieller Injektion von 3 mg Cobragift tiefe, anhaltende Blutdrucksenkung.

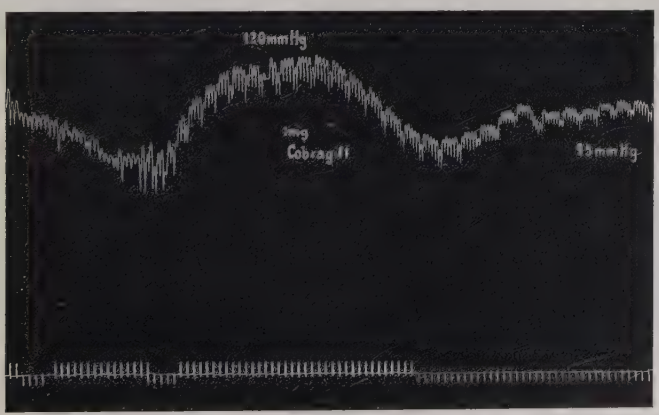


Abb. 4. Blutdruckkurve eines Hundes, der intraarteriell 25 und 50 Tropfen Vigantol erhielt; nach 1 mg Cobragift intraarteriell geringe, kurzdauernde Blutdrucksenkung.

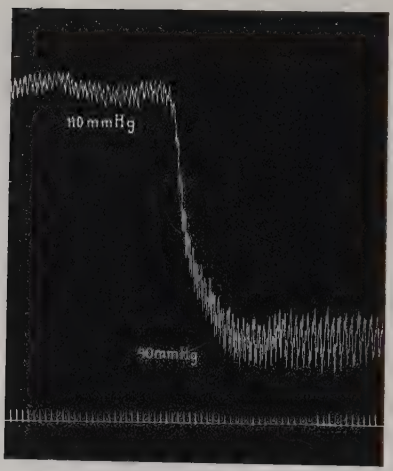


Abb. 5 a.

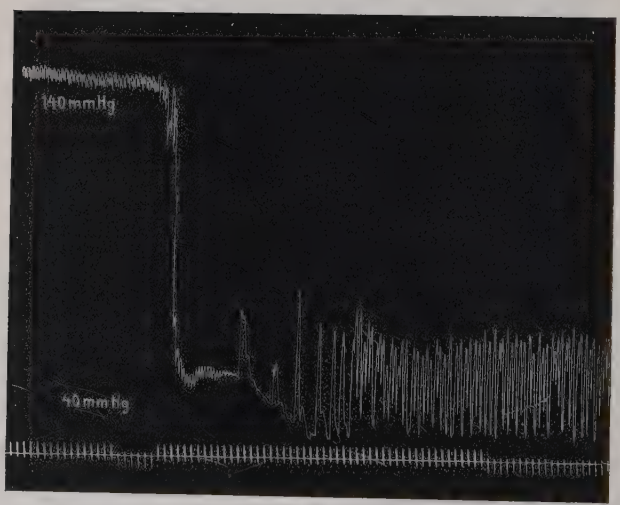
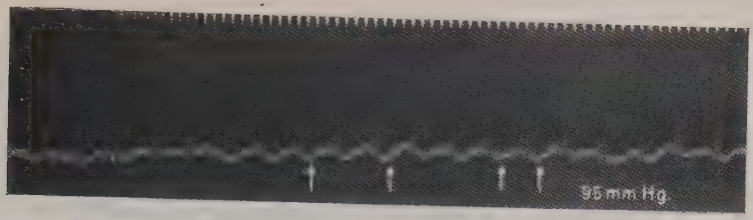


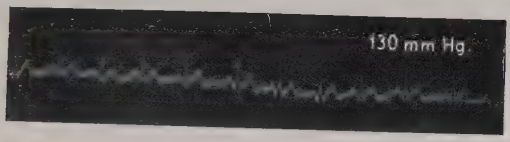
Abb. 5 b.

Abb. 5 a u. b. Blutdruckkurven eines unbehandelten Hundes; starke, anhaltende Blutdrucksenkung nach intraarterieller Zufuhr von Imido (Histamin) und Acetylcholinchlorid.



a

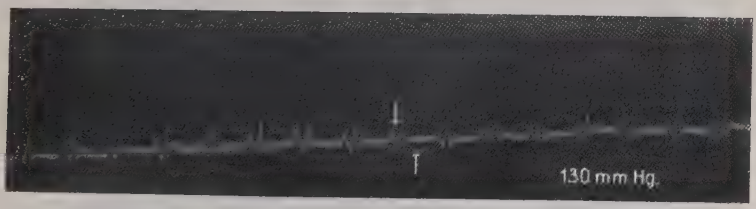
b



c

Abb. 6 a—c.

a



b

c

Abb. 7 a—c.

Abb. 6 und 7. Ekg. des gleichen unbehandelten Hundes wie in Abb. 5; eingreifende Störungen im Zackenverlauf, besonders deutliche Negativität der T-Zacken.

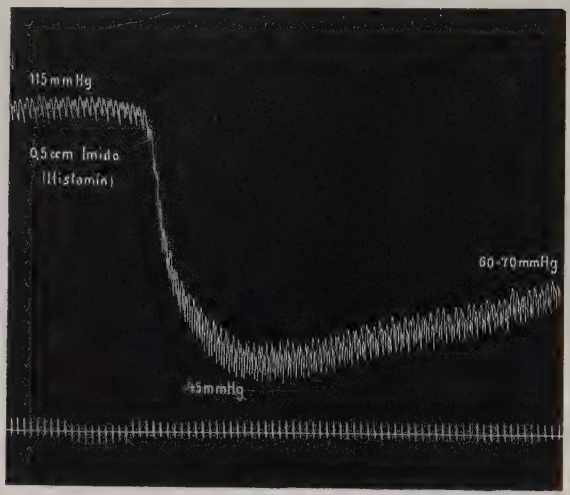


Abb. 8 a.

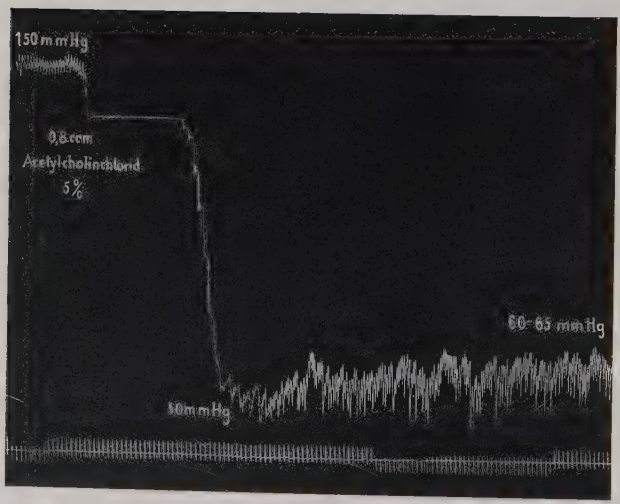


Abb. 8 b.

Abb. 8. Blutdruckkurven eines mit 12 Tropfen Vigantol 4 Wochen lang vorbehandelten Hundes; nach intraarterieller Zufuhr von Imido (Histamin) und Acetylcholinchlorid rasch vorübergehende Blutdrucksenkung.

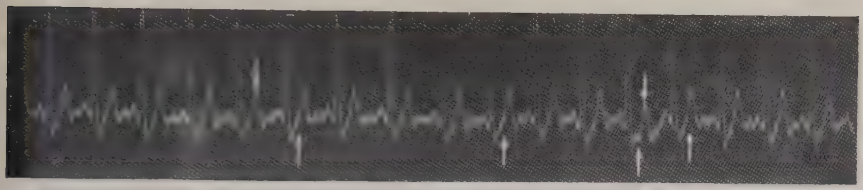


Abb. 9. Ekg. eines Kindes mit einer Scharlach-Myokarditis: Verzögerungen im Ablauf des S—T-Intervalles, Knotenbildungen.

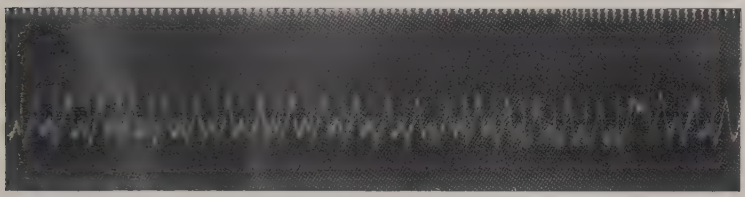


Abb. 10. Ekg. eines Kindes, das im Sommer 1932 prophylaktisch mit Vigantolöl behandelt wurde: Knotenbildungen im S—T-Intervall.

(Aus der Landesheilanstalt Uchtspringe [Altmark]. — Direktor: Medizinalrat Dr. *Bernhard*.)

Der Pernoktonschlaf für Encephalographien im Kindesalter.

Von
Oberarzt Dr. **H. P. Kuttner** und Dr. **Dankmar Hachenburg.**

(*Eingegangen am 7. April 1933.*)

In einer Zeit, in der die Grundlage für die Indikation zur Encephalographie noch lediglich auf empirischen Daten fußt, ist es selbstverständlich, daß die Anwendung dieser relativ noch jungen diagnostischen und therapeutischen Methode in der Neurologie und Psychiatrie ein größeres Feld einnimmt, als sie es wohl bei strenger und aus langjähriger Erfahrung stammender Kritik haben würde. Jedoch auch dann, wenn die Encephalographie nicht wahl- und indikationslos in jedem einigermaßen dazu herausfordernden Falle vorgenommen wird, sondern die Vorteile des Eingriffes und die mit ihm verbundenen Gefahren und evtl. Schädigungen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden, wird man zur Zeit noch häufig von der Vornahme der Lufteinführung in die Hirnkammern infolge *technischer Schwierigkeiten der Durchführung* absehen müssen, auch wenn sie für den Kranken erfolgversprechend wäre. Zu diesen Situationen gehören in erster Linie Encephalographien bei *Kleinkindern*, bei *unruhigen und seelisch-abnormen Kindern* und bei *Geisteskranken*, ferner der therapeutische Liquor-Luft-Austausch im Status epilepticus. Da es nicht angeht, daß eine diagnostisch und therapeutisch als brauchbar und erfolgreich erwiesene Methode aus rein technischen Schwierigkeiten im ärztlichen Handeln unterbleibt, liegt zweifellos das Bedürfnis vor, die störenden Momente, aus denen den Kranken eine dem Eingriff nicht entsprechende Gefahr erwachsen würde, durch Hilfsmaßnahmen zu beseitigen.

In allen diesen Fällen handelt es sich gewöhnlich und im wesentlichen um keine andere Aufgabe als um die ausreichende Ruhigstellung des meist uneinsichtigen und widerstrebenden Kranken, die unter anderen Bedingungen durch irgendeine der üblichen und in der Chirurgie erprobten Narkosen zu erzielen wäre. Daß diese für alle am Zentralnervensystem angreifenden Maßnahmen ungeeignet sind, braucht aus

den zahlreichen Erfahrungen der Neurochirurgie nicht an dieser Stelle begründet zu werden. Es ergibt sich damit die Aufgabe, eine Methode der Ruhigstellung des Kranken zu finden, die auch bei Eingriffen am Zentralnervensystem, in diesem Falle der Encephalographie, ohne erhöhte Gefahr für den Kranken anwendbar ist und dabei in ihrer Wirksamkeit nicht hinter der narkotischen Wirkung der Inhalationsnarkotica zurücksteht.

Soweit bisher in der Literatur Pharmaca für die Vornahme der Encephalographie angegeben sind, entspringen sie im wesentlichen der Tendenz, die subjektiven Beschwerden, wie Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen und Kollaps, die sich bis zur Unerträglichkeit steigern können, durch Narkotica zu verringern. So werden gewöhnlich Morphium-Scopolamin, Dilaudid, Salicyl-Atropin-Kombinationen oder gegen Kollaps Coffein-Cardiazol verabreicht, Medikamente, die sich mehr gegen die Nachbeschwerden der Encephalographie richten, als für die Ruhigstellung der unruhigen und erregten Kranken sorgen. Die in der Literatur angegebenen Chloral-, Veronal-, Hedonal- und anderen narkotisierenden Gaben bekämpfen ebenfalls mehr die Neben- und Nachwirkungen der Encephalographie, ohne daß stärker Erregte dadurch wesentlich und ausreichend beruhigt würden; nur *Hermann* und *Herrnheiser*[1] erwähnen als geeignetes Mittel für die Ruhigstellung erregter Kranker das Paraldehyd in Dosen von 6—10 g und betonen die Vorzüge des Nachschlafes. Die von *Frazier* und *Wrede* angegebene intravenöse Injektion hochprozentiger (15proz.) NaCl-Lösung hat sich, ebenso wie die Injektion von Thyreoidextrakt, durch die die Liquorsekretion für viele Stunden beträchtlich herabgesetzt werden soll, infolge ihrer unzureichenden Wirkung nicht einbürgern können. Es ist keine Frage, daß besonders Kinder nach Überwindung des Einstichschmerzes sich auch ohne Narkotica während der Encephalographie völlig beruhigen können, solange nicht vorübergehende und unter Umständen ganz geringe intrakranielle Druckerhöhungen während des Liquor-Luft-Austausches auftreten und zu lebhaften Reaktionen mit Unruhe, Schreien und womöglich Änderung der Atmung führen. Darin liegt zweifellos ein wertvolles Kriterium zur Vermeidung von Drucküberlastungen beim gesunden Kind, doch genügt die beruhigende und einschläfernde Wirkung des Liquor-Luft-Austausches ebensowenig wie die genannten Pharmaca, um die für die Erweiterung des Anwendungsgebietes erforderliche Überwindung der technischen Schwierigkeiten bei erregten Kranken durchzusetzen. Da es keinem Zweifel unterliegt, daß zur Erreichung dieses Zieles die Einführung einer Narkose unerläßlich ist, unter der Voraussetzung, daß mit ihr in möglichst hohem Grade eine Gefährdung oder Schädigung des Kranken vermieden wird, erscheint die *Forderung nach einem wirksamen und*

ungefährlichen Narkosemittel für Eingriffe am Zentralnervensystem vollauf berechtigt.

Aus diesem Bedürfnis propagierte *Gallinek*[2] die Avertinnarkose, deren Bedeutung in diesem Zusammenhang außer Frage steht. Obwohl die Avertinnarkose auch nach unseren Erfahrungen* den Forderungen nach Ruhigstellung des Kranken sowie denen nach Schlaftiefe und Schlafdauer genügt, ist doch ihre *rectale* Anwendung gerade in den Fällen, in denen die Einleitung einer Narkose überhaupt notwendig wird, oft ein Nachteil, da die unruhigen und unzugänglichen Kranken das Narkoticum zuweilen trotz größter Sorgfalt und subtiler Technik der Applikation (selbst bei Anwendung eines Darmverschlußrohres in der Form eines Kolpeurynters) auspressen. Außerdem erscheint die vor jeder Narkose unumgängliche und im Interesse der Vermeidung jeglicher Schädigung gebotene sorgsame Bereitung der Lösung mindestens umständlich und für die allgemeine Einführung hinderlich. Demgegenüber hat das intravenös anzuwendende *Pernokton* fraglos die *Vorteile* störungsloser Anwendung der Narkose, technischer Einfachheit, weitgehender Gefahrlosigkeit und guter Wirksamkeit.

Es ist wichtig, daß für die Encephalographie ein weites Feld gewonnen wird, wenn sich die Technik so vereinfachen und vervollkommnen läßt, daß die Narkose nicht für besonders schwierige Fälle reserviert zu werden braucht, sondern eine allgemeinere Anwendung zur Verhütung der subjektiven Unannehmlichkeiten für den Patienten und zur Vermeidung der unter Umständen erheblichen Nebenerscheinungen ermöglicht wird. Damit werden auch die Röntgenaufnahmen in jeder beliebigen Strahlenrichtung, bei denen häufig für den Patienten recht unbequeme Lagerungen erforderlich sind, erleichtert. Schließlich ist von einer Narkose bei der Vornahme von Encephalographien, im Gegensatz zu den Forderungen des Chirurgen an die Narkose, eine möglichst lange Nachwirkung zu verlangen, durch die die postencephalographischen Beschwerden vermieden oder zumindest durch Verhinderung der Unruhe der Kranken verringert werden. Diese Anforderungen an ein wirksames Narkosemittel werden nach unseren Erfahrungen vom Pernokton durchaus erfüllt. Wir verfügen zur Zeit über *Beobachtungen an* 32 *Fällen*, die sich hauptsächlich aus Erkrankungen an genuiner und symptomatischer Epilepsie, mit und ohne Demenz, und aus angeborenen oder früherworbenen Schwachsinnszuständen, meist mit schweren psychomotorischen Störungen, zusammensetzen. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um Kinder im Alter von 4—15 Jahren. Die Encephalographien wurden in der Regel lumbal, in einem Falle durch Ventrikelpunktion vorgenommen.

* Wir wenden die Avertinnarkose auch jetzt noch in Fällen an, in denen eine intravenöse Injektion aus technischen Gründen nicht möglich ist.

Das in Ampullen fertig gelieferte Pernokton, das die 10proz. wäßrige Lösung des Natriumsalzes der sekundären Butyl-β-Bromallylbarbitursäure ist, wurde zur intravenösen Anwendung als Narkosemittel von *R. Bumm*[3] im Jahre 1927 eingeführt. Es hat sich seitdem in der Chirurgie und Gynäkologie besonders als ausgezeichnetes Basisnarkoticum in großem Stile eingebürgert. Für die Verwendung des Pernoktons bei Eingriffen am Zentralnervensystem ist wichtig, daß die wirksame Form des Moleküls nach den Untersuchungen von *Fretwurst*, *Halberkann* und *Reiche*[4] im Körper bald in eine physiologisch indifferente Substanz abgebaut wird, wodurch sich seine hohe Narkosebreite bei geringer Toxizität erklärt. Diese Eigenschaft macht das Mittel unter bestimmten Bedingungen auch für die Durchführung einer Vollnarkose geeignet.

Das wichtigste Moment für die Narkosetechnik ist die *Dosierung*, die in der Praxis nach dem Körpergewicht berechnet wird. Im allgemeinen kann heute 1 ccm auf 12—15 kg Körpergewicht als Standard gelten, doch trifft diese Bemessung *nur für den Erwachsenen* zum Zwecke der Pernokton-Basisnarkose zu. Im Kindesalter muß die relative Dosis im umgekehrten Verhältnis zum Lebensalter steigen. So gibt z. B. *Alke*[5] das Verhältnis von 1 ccm auf 8 kg für das Kleinkind an. Nach unseren Erfahrungen reichen diese Mengen bei vielen, besonders unruhigen Kindern nicht einmal zur Erzielung der für die Encephalographie erforderlichen Schlaftiefe aus, so daß wir die Dosis bis zu 1 ccm auf durchschnittlich 6 kg Körpergewicht gesteigert haben und im Höchstfalle sogar bis zu 1 ccm auf 5,2 kg heraufgegangen sind.

Die Begründung dieser Differenz in der Verträglichkeit bei Kindern und Erwachsenen ist wahrscheinlich daraus abzuleiten, daß die *Berechnung nach dem Körpergewicht* in den verschiedenen Lebensaltern eine *falsche Voraussetzung* für die richtige Dosierung in jedem Einzelfall abgibt. Das für eine narkotische Wirkung erforderliche Quantum steht nämlich — wahrscheinlich wie der Energiebedarf (*Rubner*) — nicht mit dem Körper*gewicht* in einem einfachen Verhältnis, sondern eher mit der Körper*oberfläche*, die bei jüngeren Individuen auf ihre Masse bezogen relativ größer ist als bei älteren. Die Menge des Betäubungsmittels müßte demnach pro Quadratmeter Oberfläche stets die gleiche sein. Es wäre daher falsch, aus dem höheren Bedarf des Kindes auf eine größere Resistenz des kindlichen Organismus gegen narkotische Einwirkungen zu schließen. Solange man aber aus praktischen Gründen das Körpergewicht als den einfachsten Maßstab für die Berechnung der wirksamen Dosis beibehält, ergibt sich daraus die Folgerung, daß man zu hohen Dosen umso eher greifen kann, je jünger das Kind ist, in höher rückendem Alter jedoch sich immer mehr den kleinen Durchschnittsdosen der Erwachsenen nähern muß. Es ist selbstverständlich, daß bei der Pernoktonnarkose eine genaue Dosierung außer von Gewicht

und Alter auch von Besonderheiten des Einzelfalles abhängig zu machen ist, wie z. B. vom allgemeinen Entwicklungszustand, vom körperlichen Allgemeinzustand und schließlich von einer etwaigen Gewöhnung an Narkotica oder Sedativa, wie sie häufig bei Epileptikern vorliegt.

Wenn auch zweifellos die *Steuerbarkeit* beim Pernokton eine geringere ist als bei den Inhalationsnarkoticis, so ist dieser Nachteil doch keineswegs so groß, daß er der Anwendung der Pernoktonnarkose im Wege stehen darf. Die Bedenken gegen die sog. „steuerlose" Narkose verlieren schon dadurch wesentlich an Bedeutung, daß im *Coramin* (*Heppner*[6]) sowie in der kombinierten Sauerstoff-Kohlensäure-Inhalation Mittel zur Verfügung stehen, die neben der analeptischen eine die Schlaftiefe reduzierende und weckende Wirkung besitzen. Außerdem lernt man bei einiger Erfahrung das für die gewünschte Schlaftiefe erforderliche Quantum bald ziemlich sicher abschätzen und hat in der individuellen Reaktion während der Injektion einen untrüglichen und durchaus maßgeblichen Anhaltspunkt für die Berechnung der Injektionsmenge. Dabei ist es besonders bei Kindern nicht notwendig, daß man, wie in der Literatur gewöhnlich angegeben wird, die Injektion unbedingt dann abbricht, wenn die ersten Zeichen des Schlafes auftreten; man kann vielmehr auch noch während des häufig recht langen und meist sehr oberflächlichen Einschlafstadiums weiter injizieren, solange man dabei die vorher nach Körpergewicht und Alter berechnete Menge nicht überschreitet.

Gewöhnlich ist der *Grad der Bewußtseinseinschränkung am Ende der Injektion* der, daß die Kranken auf Anruf und leichte sensible Reize nicht mehr reagieren, dagegen auf stärkere Reize noch entsprechende Abwehrbewegungen machen. In diesem Stadium ist auch die Reflexerregbarkeit noch nicht verändert. In Fällen, in denen die vorher berechnete Dosis wider Erwarten nicht ausreicht, so daß auch innerhalb der ersten 30 Minuten nach Beendigung der Injektion noch nicht genügende Schlaftiefe erreicht ist, kann ohne weiteres eine kleine Menge Pernokton nachinjiziert werden, solange nicht die Höchstdosis von 1 ccm auf 5—6 kg Körpergewicht überschritten wird. Vor einer Unterdosierung aus übermäßiger Vorsicht ist zu warnen, weil dann psychische Enthemmungszustände auftreten können, die sich unter Umständen unangenehmer auswirken als der Verzicht auf die Narkose.

Bei der Vorbereitung zur Narkose sind alle Maßnahmen, wie sie in der allgemeinen Narkosetechnik geübt werden, auch für den künstlichen Schlaf durch Pernokton zu berücksichtigen. Bei der körperlichen Untersuchung ist neben dem Herzbefund eine genaue Untersuchung der Atmungsorgane erforderlich, da unter Umständen an und für sich belanglose Reizungen bei der Einleitung der Narkose durch wiederholte Hustenstöße außerordentlich störend wirken können. Um mechanische

oder reflektorische Belastungen seitens des Magendarmkanals auszuschalten, darf am Abend vorher nur eine geringe Menge einer leichten Diät gegeben werden. Ebenso ist am Abend vor dem Eingriff und evtl. auch am Morgen des Narkosetages ein Reinigungseinlauf zu verabreichen, für die Entleerung der Blase, unter Umständen durch Katheterismus, zu sorgen und unbedingt vollkommene Nüchternheit einzuhalten. Auf die vielfach empfohlene Darreichung eines Sedativums oder Narkoticums am Abend vorher oder direkt vor dem Eingriff kann unseres Erachtens ohne Nachteil regelmäßig verzichtet werden.

Für die intravenöse Injektion ist die Forderung, möglichst langsam zu injizieren, unter allen Umständen zu beachten; keinesfalls darf die Mindestzeit von 1 Minute pro Kubikzentimeter unterschritten werden. Im Gegenteil ist besonders in Fällen, in denen während der Injektion Widerstreben, motorische Unruhe oder kurze Zuckungen auftreten, die *Injektionszeit* möglichst auszudehnen. Es ist selbstverständlich, daß dabei neben subtiler intravenöser Technik eine feste und dabei bequeme Lagerung des Armes und eine gute Fixierung durch eine Hilfsperson unerläßlich sind. Unter diesen Bedingungen ist die langsame intravenöse Injektion auch bei unruhigen, widerstrebenden und einsichtslosen Kindern keineswegs eine Schwierigkeit.

Nach den ersten 1—3 ccm zeigt sich in der Regel schon Gähnen und deutliche Müdigkeit, die sich bei weiterer Injektion zu ruhigem, schnarchendem Schlaf vertieft. Nicht selten ist das Auftreten einer intensiven Rötung des Gesichts das erste Anzeichen der beginnenden Einwirkung des Mittels. Bis auf vorübergehende Zuckungen haben wir größere motorische Erregungen beim Einschlafen nicht erlebt. Nur in einem Fall, einem 11jähr. Epileptiker, bei dem besonders schwere Charakterveränderungen vorlagen, trat schon während der Injektion ein zunächst leichter, sich dann immer mehr steigernder motorischer Erregungszustand auf, der die Fortführung der Encephalographie unmöglich machte. Derselbe Zustand wiederholte sich bei diesem Kranken 4 Wochen später bei einer zweiten Narkose, diesmal mit Avertin. Es liegt somit die Vermutung nahe, daß hier eine ausgesprochene Empfindlichkeit gegenüber gewissen Narkoticis bestand, die sich nicht auf Pernokton beschränkte, und deren Natur auf eine zentrale Reizwirkung dieser Stoffe bei besonders veranlagten Individuen schließen läßt. Es läßt sich nach anderen Erfahrungen denken, daß diese eigenartige Reaktion auf das Narkoticum auch mit der schweren Charakterstörung in einem gewissen Zusammenhang stand.

Da das Pernokton infolge seiner pharmaco-physiologischen Eigenschaften eine sich nur langsam vertiefende Schlafwirkung erzeugt, ist für die *Zeit des ersten Schlafes*, d. i. mindestens während der ersten $^1/_2$ Stunde nach Beendigung der Injektion auf völlige Ausschaltung

aller sensiblen und sensorischen Reize sorgsam zu achten, da eine frühe Unterbrechung des Schlafes sich auf dessen weiteren Verlauf außerordentlich störend auswirken kann. Während dieser Phase bleibt der Puls gewöhnlich gleichmäßig und kräftig, die Atmung wird ruhiger und tiefer, die Pupillen werden allmählich enger; doch soll die Lichtreaktion, wenigstens minimal, erhalten bleiben, da für die Zwecke der Encephalographie die maximale Bewußtseinsausschaltung nicht anzustreben ist. Die Sehnen- und Periostreflexe sind gewöhnlich zuerst lebhafter, schwächen sich aber mit zunehmender Schlaftiefe ab und sind unter Umständen später nicht mehr auslösbar. Ein Auftreten pathologischer Reflexe als Folge der Narkose haben wir nie beobachtet. Zu Beginn des Einschlafens treten mitunter außer kurzen klonischen Zuckungen kurz dauernder Singultus, Husten oder Niesen auf, anscheinend als Ausdruck einer zentralen Reizerscheinung, die nach wenigen Minuten wieder verschwindet. Nur in einem Fall trat im Anschluß an einen lebhaften Reizhusten, der wahrscheinlich durch eine vorher nicht beachtete Tracheobronchitis unterstützt wurde, ein von Störung der Atmung, Pulsarhythmie und Cyanose begleiteter Zustand auf, der später in eine Häufung epileptischer Anfälle überging und eine vorübergehende Unterbrechung des Schlafes durch Coramin und O_2-Atmung erforderlich machte.

Hat sich der Schlaf genügend vertieft, so kann 30 Minuten nach Beendigung der Injektion mit der Encephalographie begonnen werden, doch ist ruhiges Abwarten bis zur Erreichung der optimalen Schlaftiefe immer angezeigt. In den meisten Fällen bleiben die Kranken während der Encephalographie völlig ruhig und reaktionslos, so daß auch das Halten in sitzender Stellung durch eine Hilfsperson keine Schwierigkeiten macht. Mitunter treten während des Einstiches oder während der Lufteinführung kurze, meist nicht sehr kräftige und nicht sehr ausgiebige streckende Bewegungen des Rumpfes auf, die den Verlauf in keiner Weise stören. Pulsverschlechterung oder Atemstörungen bleiben in den Grenzen, die von der Encephalographie ohne Narkose bekannt sind; sie sind sogar im künstlichen Schlaf eher seltener. Das mag darauf zurückzuführen sein, daß durch den Schlaf die, besonders für vegetativ labile Kranke, wesentlichen affektiven Momente der Angst und des Schmerzgefühls wegfallen.

Gegen Ende der Encephalographie tritt, bedingt durch die einschläfernde Wirkung des Liquor-Luft-Austausches, gewöhnlich eine Vertiefung des Schlafes auf, die bei der Lagerung zu den Röntgenaufnahmen außerordentlich willkommen ist. Mitunter stellt sich Erbrechen ein, jedoch sicher nicht häufiger als nach Encephalographien ohne Narkoticum, und zwar meist nur als Folge abrupten Lagewechsels. Da der Schluckreflex in der Schlaftiefe, die für die Encephalographie

ausreicht, erhalten bleibt, ist die Gefahr der Aspiration weitgehend eingeschränkt; zudem läßt sie sich durch geeignete Lagerung völlig vermeiden. Außerdem fällt im Schlafzustand das bei Übelkeit und Brechreiz auftretende und häufig außerordentlich störende Pressen und Würgen mancher Kranken fort. In 2 Fällen von Epilepsie, einem 13jähr. Knaben und einer erwachsenen Frau, traten bei dem Lagewechsel zur Röntgenaufnahme, trotz ruhigen Schlafes während der Encephalographie, lebhafte motorische Erregungszustände und teilweise klonische Zuckungen auf, die in ihrem Ablauf den epileptischen Anfällen der beiden Kranken außerordentlich ähnelten. Obwohl der Zustand in keiner Weise bedrohlich war, war die Unruhe doch so erheblich, daß sie die zur Röntgenaufnahme erforderliche Ruhigstellung in diesen Fällen unmöglich machte. Solche Zwischenfälle können ohne weiteres mit wenigen Tropfen Äther rasch behoben werden. Dagegen ist eine erneute und nachträgliche Injektion von Pernokton *nun* nicht mehr ratsam. Es ist charakteristisch, daß es sich in Fällen, in denen überhaupt Unruheerscheinungen auftraten, vorwiegend um ältere Individuen handelte, wie die Encephalographie im Pernoktonschlaf beim Kinde überhaupt einen wesentlich ruhigeren und störungsfreieren Verlauf nimmt als beim Erwachsenen.

Bei den von uns angewandten Dosierungen tritt gewöhnlich und *beabsichtigt* nach der Encephalographie ein *langer Nachschlaf* ein, der durchschnittlich zwischen 5 und 10 Stunden schwankt, aber auch bis zu 17 und 20 Stunden anhalten kann. Dadurch, daß die Kranken während dieser Zeit in der Regel ruhig im Bett liegen, wird die nach jeder Encephalographie notwendige Beaufsichtigung wesentlich erleichtert. Auf diese Weise können bei Kindern — und das trifft in erhöhtem Maße für schwachsinnige Kinder zu — die postencephalographischen Beschwerden, die sonst infolge großer und nicht einzudämmender Unruhe sehr erheblich werden würden, außerordentlich eingeschränkt oder sogar völlig vermieden werden. Die vom Beginn der Injektion bis zum Aufwachen bestehende Amnesie und Schmerzfreiheit, deren Vorteile für die Kranken außer Frage stehen, zerstreuen außerdem die vor der Bewilligung zum Eingriff häufig geäußerten Besorgnisse und Bedenken der Angehörigen.

Ganz besondere Vorzüge kommen der Pernoktonnarkose sowie dem Nachschlaf in den Fällen zu, in denen die Encephalographie während eines Status epilepticus vorgenommen wird. Hierbei kumulieren sich der therapeutische Effekt des Liquor-Luft-Austausches und die hypnotische Wirkung des Pernoktons, die gleichzeitig durch Ausschaltung aller Reize von außen die Krampfbereitschaft herabsetzt. Unter diesem Gesichtspunkt ist der mit Pernoktonschlaf kombinierte Liquor-Luft-Austausch im Status epilepticus auch für die Fälle, in denen auf eine

Narkose zur Vornahme der Encephalographie sonst verzichtet werden könnte, aus therapeutischen Erwägungen unbedingt anzuraten.

Zusammenfassung.

32, fast ausschließlich kindliche und jugendliche, erregte Schwachsinnige und Epileptiker wurden im Pernoktonschlaf encephalographiert. Dabei ergaben sich für das Pernokton die Vorteile störungsloser Anwendung der Narkose, technischer Einfachheit, weitgehender Gefahrlosigkeit, guter Wirksamkeit und langen Nachschlafes, durch den die postencephalographischen Beschwerden fast vollständig vermieden werden konnten.

Die Einführung der Pernoktonnarkose für die Vornahme des Liquor-Luft-Austausches erweitert nicht nur das Anwendungsgebiet der Encephalographie, sie berücksichtigt auch das Bedürfnis der Neurochirurgie nach einem wirksamen und ungefährlichen Narkosemittel für Eingriffe am Zentralnervensystem.

Für die Dosierung des Pernoktons in der Pädiatrie und Neurologie werden neue Gesichtspunkte und Richtlinien angegeben.

Literaturverzeichnis.

[1] Z. Neur. **96**, 738 (1925). — [2] Mschr. Psychiatr. **73**, 109 (1929). — [3] Dtsch. Z. Chir. **202**, 289; Klin. Wschr. **1927**, Nr 16; Schmerz, Nark., Anästhesie **1929**, H. 1/2. — [4] Münch. med. Wschr. **1930**. 37. — [5] Dtsch. med. Wschr. **1930**, 11. — [6] Münch. med. Wschr. **1932**, 52.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Königsberg i. Pr. — Direktor: Professor Dr. *Stoeltzner*.)

Prognosestellung bei der epidemischen Meningitis im Säuglingsalter.

Von

Friedrich Hasselbach.

Mit 1 Textabbildung.

(*Eingegangen am 7. April 1933.*)

In den Jahren 1925—1931, also in 7 Jahren, kamen in der Universitäts-Kinderklinik in Königsberg 21 Kinder, die sich im ersten Lebensjahr befanden, mit epidemischer Meningitis zur Aufnahme. Mit dieser Zahl stand sie der tuberkulösen Meningitis um nur 5 Fälle nach, und von den eitrigen Meningitiden nahm sie bei weitem den ersten Platz nach der Häufigkeit ein.

Das klinische Bild zeigte keinerlei Besonderheiten. Die Diagnose war in allen Fällen leicht. Meningitissymptome waren deutlicher vorhanden als bei der tuberkulösen Meningitis im Säuglingsalter.

Es bestand eine ausgesprochene Altersdisposition insofern, als von allen in den 7 Jahren zur Aufnahme gekommenen Fällen von epidemischer Meningitis 75% auf das erste Lebensjahr entfielen. Das jüngste Kind war 3 Wochen alt.

Eine jahreszeitliche Disposition war nicht festzustellen. Die Fälle verteilten sich ungefähr gleichmäßig über das ganze Jahr; nur im Mai und Juli sind keine Fälle vorgekommen.

Von den 21 Kindern starben 12; von den 9 geheilten bzw. gebessert entlassenen Säuglingen waren 6 mit intralumbalen Injektionen von Meningokokkenserum behandelt worden.

Die Erkenntnis der Unmöglichkeit, auf den gewohnten Wegen bei dieser Erkrankung eine relativ sichere Prognose zu stellen, bei einer Erkrankung, in deren Verlauf objektiv leicht erscheinende Fälle plötzlich dahingerafft wurden, absolut bösartig erscheinende Fälle mit dem Leben davonkamen, gab den Anlaß, unter besonderer Vergegenwärtigung des pathologisch-physiologischen Geschehens in dieser Krankheit bei gleichzeitiger Berücksichtigung des jungen Alters der Patienten

(1. Lebensjahr) nach neuen Fingerzeigen zu suchen, die einen Schluß auf die Prognosestellung zuließen.

Zunächst wurde das Augenmerk auf das Verhalten der Temperaturen gerichtet. In allen Fällen, sowohl in denen, in denen Heilung, als auch in denen, in denen der Tod eintrat, war kein charakteristischer Fieberverlauf vorhanden. Alle Verlaufsformen kamen vor: Subfebrile, hohe, kontinuierliche, remittierende, intermittierende Temperaturen und schließlich auch keine oder sogar Untertemperaturen. Unter den geheilten Fällen herrschten hohe Temperaturen mit remittierendem oder intermittierendem Typus vor. Man kann wohl sagen, daß derartige Temperaturen zum mindesten dafür sprechen, daß der Organismus in der Lage ist, auf die Infektion mit Fieber zu reagieren, während andererseits Untertemperaturen oder nur ganz geringe Temperaturerhöhungen Ausdruck von Lähmung oder mangelnder Reaktionsfähigkeit des Fieberzentrums sind. Ich bemerke aber auch, daß hohe Temperaturen bei einer kleinen Anzahl von nachher doch gestorbenen Kindern vorkamen.

Es mußten also noch andere Momente eine Rolle spielen. Bei der Betrachtung des Liquors zeigte sich, daß er in allen Fällen eitrig war, d. h. die Leukocytenzahl, also die Zellzahl war in hohem Maße gesteigert. So kamen Zellzahlen vor von vielen Tausenden. Während nun bei den Fällen, die zum Tode führten, die Konsistenz des Liquoreiters immer größer wurde, d. h. die Zellenzahl kontinuierlich zunahm, verhielt sie sich in den zur Heilung geführten Fällen ganz anders. Nachdem bei den ersten Lumbalpunktionen noch ganz enorme Zellvermehrungen festgestellt wurden, trat bald eine Abnahme der Zellzahl auf. Der Abfall war meist ganz rapide. In einer Reihe von Fällen folgte nach diesem Sturz dann wieder, in manchen Fällen sogar eine ganz erhebliche Zunahme der Zellzahl, die jedoch dann nie mehr die erste Höhe erreichte. Nach diesem neuen Anstieg folgte dann ein weiterer Sturz, und so wurden meist in mehreren derartigen Remissionen Zahlen erreicht, die der Norm entsprachen oder nur noch ganz unwesentlich die Norm übertrafen. Es bestand also bei den zur Heilung gekommenen Fällen in hohem Maße und ganz deutlich durch die Zellzählung nachweisbar die Tendenz zur Abnahme der Zellzahl. Ein Wiederansteigen der Zellzahl nach einem Zellzahlsturz ist nicht beängstigend und vielleicht so aufzufassen, daß der Organismus sich im Kampf gegen die Infektion vorübergehend eine Ruhepause gegönnt hat, um dann zu einer neuen Offensive vorzugehen. Zu einem Kampf gehören aber Abwehrkräfte, und nur solange diese vorhanden sind, ist mit einem Siege zu rechnen.

Das Maß der Abwehrkräfte wird deu lich in dem Verhalten der Gewichtskurve. Bei den Kindern, bei denen Heilung eintrat, konnte

man feststellen, daß eine ausgesprochene Tendenz zu Gewichtszunahme oder Gewichtserhaltung bestand. Wohl kommen Gewichtsstürze vor, aber im Gegensatz zu den tödlich verlaufenen Fällen nur mäßiger Art. Nach dem Gewichtssturz trat aber sofort wieder ein Ansteigen der Gewichtskurve ein, und immer bestand die Tendenz der Gewichtserhöhung, während bei den zum Tode führenden Fällen die Tendenz genau umgekehrt war.

Wichtig ist, daß das Symptomenbild bezüglich der Schwere nicht dem günstigen Verhalten von Fieberkurve, Zellzahl und Gewichtskurve parallel läuft, sondern daß ganz bedrohliche Erscheinungen weiter bestehen können, während auf der anderen Seite ein leichtes Krankheitsbild ohne Benommenheit und nur mit leichten meningitischen Symptomen oft gerade zum Exitus führt.

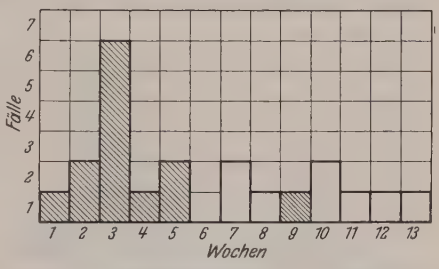


Abb. 1. Krankheitsdauer bei der epidemischen Meningitis. Schraffiert = gestorben.

Von den 3 Momenten, die bei einem bestimmten, oben gekennzeichneten Verhalten eine günstige Prognose gestatten, erscheint mir als das Wesentlichste das Verhalten der Gewichtskurve. Denn aus ihr wird der Kräftezustand deutlich, der erst den Kampf und den Sieg des Organismus gegen die Infektion bestimmt, einen Sieg, welcher sich äußert in hohen Temperaturen und in einem Abfall der Zellzahlen im Liquor. Andererseits sagt uns ein günstiges Gewichtsverhalten, auf das keine Zellzahlverminderung erfolgt, sondern bei dem die Zellzahl weiter ansteigt und bei dem keine kräftigen Temperaturreaktionen bestehen, daß die Kräfte nicht ausreichen und das über kurz oder lang die Kräfte einfach verbraucht sein müssen und damit der Ausgang der Erkrankung mit dem Tode nicht vermeidbar ist.

Es bestehen also Wechselbeziehungen zwischen diesen 3 Momenten. Ein oder zwei dieser Faktoren gestatten nicht eine günstige Prognose, sondern erst alle 3 Momente müssen so vorhanden sein, um die Prognose für relativ gut zu stellen, wie ich es oben auseinandergesetzt habe.

Wenn man die Abbildung betrachtet, so erkennt man, daß der Tod in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in den ersten 3 Wochen eintrat. Nur bei einem Kind trat der Tod erst nach 9 Wochen ein. Hier handelte es sich sich aber um ein Kind, bei dem unter Serumtherapie deutliche Besserung eintrat und bei dem auch das Verhalten von Gewichtskurve, Zellzahl und Temperaturkurve eine relativ günstige Prognose gestattete, bis sich die Erkrankung dann komplizierte durch das Auftreten einer Bronchopneumonie und einer Colitis, die ihrerseits

für den Exitus letalis verantwortlich zu machen waren. Dieser Fall kann also unberücksichtigt bleiben. Ebenfalls außer acht lassen kann man die beiden von 5wöchiger Dauer. Bei dem einen gesellte sich zum Krankheitsbild eine schwere Dyspepsie hinzu, bei dem anderen trat der Tod bereits nach 2tägigem Aufenthalt in der Klinik ein; die Therapie setzte also zu spät ein. Man kann also auf Grund der Abbildung sagen, daß der Tod bei einer Meningitis epidemica in der Regel in der 3. Woche eintritt, wenn man die foudroyant verlaufenden Fälle und die Fälle mit Komplikationen außer acht läßt, und daß für die Kinder, die die dritte Woche überstehen, quoad vitam eine relativ günstige Prognose zu stellen ist. Es besteht also eine kritische 3. Woche im Verlauf einer epidemischen Meningitis.

Zusammenfassend läßt sich also über die Prognosestellung folgendes sagen:

Eine relativ günstige Prognose ist möglich: 1. wenn ganz bestimmte Wechselbeziehungen zwischen Temperaturkurve, Zellzahl im Liquor und Gewichtskurve bestehen; 2. nach Überstehen der 3. Krankheitswoche; 3. wenn keine Komplikationen hinzutreten.

Getrübt wird die Prognose durch die Tatsache, daß in einer Reihe von Fällen bestimmte Restzustände bestehen bleiben. Vor allem machen sich im späteren Alter Intelligenzdefekte bemerkbar, dann sind Erblindung, Ertaubung, Schwerhörigkeit, Lähmungen beobachtet worden. Um über derartige Folgezustände etwas aussagen zu können, habe ich mich mit den Eltern der erkrankten Kinder in Verbindung gesetzt. Leider habe ich nur von 4 Seiten Nachricht erhalten:

31/652: Geheilt entlassen am 18. II. 1932. Dem Kinde geht es gut, nur soll es angeblich an Schnupfen leiden, der besonders am Morgen auftritt (Liquorrhöe bei Hydrocephalus internus). Die Eltern haben den Eindruck, als ob das Kind Kopfschmerzen habe, weil es sich oft nach dem Kopf fasse.

30/481: Am 24. X. 1930 gebessert entlassen. Etwas Schwerhörigkeit. 28/131: Am 20. VI. 1928 ungebessert entlassen. Wohlbefinden. Nur kann das Kind in einem Alter von 4 Jahren noch nicht laufen. 25/539: Bis zum Mai 1927 Wohlergehen, dann Masern und Pneumonie mit tödlichem Ausgang.

In 3 von diesen 4 beantworteten Fällen sind also Restzustände übriggeblieben.

Königsberg i. Pr., Pathol.-anat.Institut.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Königsberg i. Pr. — Direktor: Professor Dr. *Stoeltzner*.)

Die Bedeutung des Insulins für nicht diabetische Erkrankungen im Kindesalter.

Von

Herbert Rau.

Mit 12 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 9. April 1933.*)

Eine ungewöhnlich große Zahl von experimentellen Untersuchungen galt seit der Entdeckung des Insulins der Funktion dieses Inkretes im kranken und gesunden Organismus. Ergebnisse dieser Laboratoriumsarbeiten zeigten, daß auch bei nichtdiabetischen Erkrankungen die normale endogene Wirkung des Pankreashormons deutlich in Mitleidenschaft gezogen werden kann. Diese teilweise Inaktivierung des Inkretes der Bauchspeicheldrüse kann mit die Ursache für Ernährungsstörungen werden, die im Verlauf von verschiedenen pathologischen Zuständen sekundär auftreten. In solchen Fällen müßte dann die Heilung des gestörten Stoffwechsels durch Insulinzufuhr gefördert werden. Rein experimentell in Modellversuchen ist die Frage, ob wir das Insulin bei nichtdiabetischen Erkrankungen mit Erfolg verwerten können, kaum zu klären. Dazu ist die Zahl der im menschlichen Körper biologisch wirksamen Komponenten, die die Pankreashormonwirkung beleben und hemmen können und uns nur zum Teil bekannt sind, viel zu groß. Wir sind darauf angewiesen, klinisch das Insulin auszuwerten, um durch sorgfältige Beobachtungen seine praktische therapeutische Brauchbarkeit für nichtdiabetische Erkrankungen zu ermitteln.

Das Insulin steht gewissermaßen als Katalysator im Mittelpunkt des gesamten Zuckerstoffwechsels. Ohne dieses Inkret ist weder in der Leber noch in den peripheren Geweben eine normale Verwertung der Kohlehydrate möglich. Die Zucker, die in der Nahrung zum großen Teil als Polysaccharide vorhanden sind, müssen erst durch das hydrolysierende Ferment Diastase zerlegt werden, bevor sie von dem Dünndarm resorbiert werden können. In der Form von Monosacchariden strömen sie dann im Pfortaderblut der Leber zu, die aus ihnen durch Polymerisation ihr arteigenes Zuckermolekül, das Glykogen, aufbaut.

Werden einem Organismus Di- oder Polysaccharide intravenös zugeführt, so erfolgt keine Glykogenbildung, sie ist nur aus der Vorstufe der Monosaccharide möglich. Über den feineren Zuckeraufbaumechanismus in der Leber wissen wir bis heute sehr wenig. Alle Durchströmungsversuche an Tierlebern mit und ohne Insulinzusatz brachten bisher keine wesentliche Klärung der Probleme (*Nobel* und *Macleod*, *Issekutz*). Die Fähigkeit der Glykogensynthese scheint nur im lebenden Organismus vorhanden zu sein, am überlebenden Organ war sie nicht mehr sicher nachzuweisen.

Eine wichtige Aufgabe der Leber besteht darin, den einströmenden Nahrungszucker als Glykogen zu stapeln, soweit er nicht sofort benötigt wird, um ihn dann im Bedarfsfalle an die peripheren Gewebe, besonders an die Muskeln, abzugeben, die die Hauptzuckerverbraucher im Organismus sind. Neben der Zuckersynthese sehen wir entgegengesetzt auch diastatische Prozesse in der Leber, und zwar finden nach Untersuchungen von *Lesser* Glykogenspeicherung und Glykogenabbau in ein und denselben Leberzellen statt. Die räumliche Trennung der verschiedenen Vorgänge soll durch wechselnde Quellungszustände der Zellkolloide bedingt sein.

Die Glykogensynthese und Fixation in der Leber ist gebunden an die Gegenwart von Insulin. Wird das Pankreas exstirpiert, so verliert die Leber diese Fähigkeit. Mit dem Schwinden des arteigenen Zuckers setzt eine Fettwanderung von den Körperdepots der Peripherie ein, und die Leberzellen, die ehemals Glykogen beherbergten, lagern Fett ein. Auch bei stärkster Zufuhr von Traubenzucker kann ein Glykogenansatz nicht erzwungen werden, im Gegenteil, die Kohlehydrattoleranz wird durch Überbelastung weiter geschädigt. Gleichzeitig treten massenhaft Acetonkörper im Blut und im Urin auf, die in den Fetten und bestimmten Eiweißteilen ihre Muttersubstanz haben. Der Fettsäure- und Eiweißabbau in der Leber ist gekoppelt an die Zuckerverbrennung, die wiederum an die Bildung von Glykogen geknüpft ist. Der Kohlehydratabbau in der Leber dient nicht als Energiequelle, wie wir es später in den peripheren Geweben sehen werden, sondern er hat rein stoffliche Bedeutung, um die vollständige Durchbrennung von Fett- und Aminosäuren zu ermöglichen. Glykogenverarmung der Leber und Ketonkörperausscheidung hängen auf das engste zusammen. Prinzipiell wichtig ist, daß nicht Schädigung des Pankreas und somit Insulinmangel die primären Ursachen der Ketonkörper sind, sondern daß sie auch im gesunden, *nichtdiabetischen* Organismus auftreten können. Das klassische Beispiel ist die Hungeracetonurie. Die Nahrungskarenz führt bald zum vollständigen Verbrauch der Glykogenvorräte. Der an den Glykogenabbau in der Leber gebundene Eiweiß- und Fettabbau wird dadurch auf normalem Wege unmöglich. Alle Möglichkeiten, die das

Leberglykogen zum Schwinden bringen, führen zur Ketonkörperbildung. So konnten *Freise* und *Jahr* an *gesunden* Kindern, die 24 Stunden nüchterngehalten waren, durch eine größere Insulininjektion zeigen, daß es zu deutlicher Ketonkörperausscheidung kam mit gleichzeitiger Hypoglykämie. In diesem Falle förderte das Insulin die Kohlehydratverbrennung in den peripheren Geweben und führte so zum Verbrauch des Zuckerdepots in der Leber. Die bekannte antiketogene Wirkung des Insulins tritt im Organismus nur ein, wenn vorher durch Inkretmangel der Aufbau von Glykogen unmöglich war. Sind aber keine Substanzen vorhanden, aus denen Glykogen gebildet werden kann, so kommt es trotz Insulin zur Ketonurie. Die antiketogene Wirkung des Insulins ist also immer eine sekundäre, die der Leber die Bildung von arteigenem Zucker ermöglicht, der für den Abbau von Fett- und bestimmten Aminosäuren unentbehrlich ist. Ist genügend Glykogen in der Leber vorhanden, so wird Milchsäure gebildet, und die ketogenen Substanzen werden vollständig verbrannt. Bei Mangel an Leberglykogen können nur geringe Mengen von Milchsäure entstehen, und infolge dieses ungenügenden endogenen Kohlehydratabbaues bilden sich entsprechend viel Acetonkörper.

Wie verhält sich nun der Kohlehydratstoffwechsel der Leber im gesunden, nichtdiabetischen Organismus bei exogener Insulinzufuhr? Die Resultate dieser Untersuchungen an normalen Tieren sind nicht eindeutig, in den meisten Fällen trat keine deutliche Vermehrung des Leberglykogengehaltes ein, auch wenn große Traubenzuckermengen mitinjiziert wurden (*McCormik*, *Macleod*, *Lesser*). Bei gut genährten Kaninchen fand man, daß Insulin eine Verminderung des Leberglykogens hervorrief (*Gigon* und *Staub*, *Brugsch*). Diese wechselnden und veränderten Versuchsergebnisse, im Gegensatz zu den Beobachtungen an diabetischen Tieren, bei denen das Inselinkret sofort eine lebhafte Glykogensynthese und Speicherung in der Leber hervorruft, sind wahrscheinlich so zu deuten, daß dem gesunden Organismus dauernd genügend endogenes Insulin zur Verfügung steht, um reichlich Zuckerreserven in der Leber stapeln zu können. Ist eine optimale Glykogenkonzentration in den Zellen vorhanden, dann findet keine weitere Polymerisation mehr statt, selbst wenn ein reichliches Angebot von Insulin und Traubenzucker vorhanden ist. Die Tierversuche, bei denen nach Insulin eine Leberglykogenverminderung eintrat, sind so zu erklären, daß durch das Pankreasinkret ein erhöhter Zuckerbedarf in den peripheren Geweben eintrat und dieser durch die Leberreserven gedeckt wurde.

Zusammenfassend läßt sich über die Insulinwirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel der Leber sagen, daß sie für die Glykogensynthese und Speicherung unentbehrlich ist. Der normale Fett- und Eiweiß-

abbau ist gekoppelt an den Glykogenabbau in der Leber zu Milchsäure, der wiederum nur stattfinden kann, solange Glykogen vorrätig ist oder seine Neubildung aus Nahrungsstoffen durch Insulin möglich wird. Im gesunden Organismus mit optimaler Insulinkonzentration hat reichliche exogene Zufuhr des Inkrets keinen direkten Einfluß auf die Glykogenneubildung und Stapelung in der Leber. Beim Diabetiker dagegen führt Zufuhr von Pankreasinkret so lange zu einer Steigerung des Glykogenstoffwechsels, bis eine normale Insulinkonzentration in den Geweben vorhanden und das Leberdepot mit arteigenem Zucker vollständig aufgefüllt ist.

Nun kommen wir zur Bedeutung des Insulins für den Kohlehydratstoffwechsel der peripheren Gewebe. Ihre Hauptmasse stellen die Muskeln dar, und sie bilden das Zentrum für die Zuckerverbrennung. Ebenso wie in der Leber ist hier das Kohlehydratmolekül als solches nicht verwertbar, es muß erst in die arteigene Reaktionsform übergeführt werden. Der Kohlehydratabbau im Muskel ist genau so wie in der Leber über das Glykogen gangbar, damit aus stabiler Glykose Milchsäure entsteht. Außerdem besteht aber wahrscheinlich noch ein zweiter Weg für die Depolymerisation des Zuckermoleküls zu Milchsäure, auf den die stets im Muskel vorhandene Phosphorsäure hinweist. *Embden* und seine Schule konnten im Muskelpreßsaft, der nur unbedeutende Mengen von Glykogen und einfachen Zuckern enthielt, reichliche Milchsäurebildung feststellen. Da Zusatz von Zucker keine Vermehrung von Milchsäure im Preßsaft hervorrief, nahm *Embden* eine Zwischensubstanz an, die zur Bildung von Milchsäure erforderlich wäre, und nannte sie Lactacidogen. Nun tritt regelmäßig experimentell bei der Milchsäurebildung freie Phosphorsäure auf, und so ist es sehr wahrscheinlich, daß das Lactocidogen eine Zucker-Phosphorsäure-Verbindung ist. Dieser zweite Weg der Kohlehydratverwertung über den Phosphorsäureester ermöglicht auch dem schweren Diabetiker Muskelarbeit zu leisten, obwohl infolge von Insulinmangel nicht genügend Glykogen in der Leber produziert werden kann, um allein den Energiebedarf zu decken, der zur Arbeitsleistung und Wärmebildung für die Muskeln erforderlich ist. So sehen wir bei Diabetikern nicht selten durch reichliche Muskelarbeit eine Toleranzsteigerung für Kohlehydrate eintreten, die ihre Erklärung darin finden kann, daß die zugeführten Zuckerstoffe über die Reaktionsform der Phosphorsäureester im erhöhten Maße zur Verwertung gelangen durch den stärkeren Energiebedarf der Muskeln.

Aber auch bei Umformung des Nahrungszuckers über das Lactacidogen scheint nur dann eine Verwendung dieser Reaktionsform durch die Muskelzellen möglich zu sein, solange Insulin oder Glykogen, wenn auch nur in geringen Mengen, in den Geweben vorhanden sind. *Mann*

und *Magath* beobachteten an pankreas- und leberlosen Tieren nach Zuckerinjektionen ein Ansteigen des Blutzuckers *auf hohe Werte* und das gleichzeitige Auftreten von *hypoglykämischen* Symptomen. Die Fähigkeit, den angebotenen Nahrungszucker in den peripheren Geweben auf irgendeine Weise zu verwerten, war bei diesen Tieren vollkommen erschöpft. Wurde nur die Leber entfernt, so trat starke Hypoglykämie auf, die auf Traubenzuckerzufuhr sofort behoben werden konnte. Das vorhandene Insulin ermöglichte den Verbrauch des exogenen Zuckers durch die peripheren Gewebe. Wird das Pankreas allein exstirpiert, so treten die schwersten Störungen im Zellstoffwechsel erst auf, nachdem alle Glykogenvorräte im Organismus aufgebraucht sind. *Diese Beispiele und Beobachtungen zeigen, daß eine normale Verwertung des Nahrungszuckers in den verschiedenen Geweben des Körpers nur möglich ist, solange eine direkte oder indirekte Insulinwirkung besteht.*

Die Glykogensynthese ist auch im Muskel selbst möglich, wie *Meyerhof* beweisen konnte. Sie ist ein mit den Verbrennungsprozessen gekoppelter Prozeß, von 8 Molekülen Milchsäure werden 2 verbrannt, während 6 wieder zu Glykogen aufgebaut werden. Die Glykogenvorräte der Muskelzellen dienen nur dem Eigenbedarf, sie können im Gegensatz zur Leber bei Zuckermangel von anderen Geweben nicht verwendet werden.

Wir sahen, daß im gesunden Körper die Vermehrung der Insulinkonzentration durch exogenen Zufluß keine besonderen Änderungen im Leberstoffwechsel hervorrief. Wie wird nun der Kohlehydratstoffwechsel der peripheren Gewebe durch erhöhte Insulinzufuhr beeinflußt? Zur Klärung dieser Frage ließen *Bissinger*, *Lesser* und *Zipf* gutgenährte, gesunde weiße Mäuse 18 Stunden hungern und injizierten ihnen dann 50 mg Glykose in wässeriger Lösung. Darauf bestimmten sie 1, $1^1/_2$, 2, $2^1/_2$ und 3 Stunden nach der Traubenzuckereinspritzung den Zucker- und Glykogengehalt des ganzen Tieres. Es waren $2^1/_2$—3 Stunden notwendig, bis der injizierte Zucker unter Glykogenanstieg verschwunden war. Wurden bei der gleichen Versuchsanordnung jedem Tier gemeinsam mit der Zuckerlösung 0,004 ccm Insulin Lilly gespritzt, so war bereits nach 1 Stunde der gesamte Traubenzucker verschwunden, und der Glykogengehalt entsprach einem Hungertiere. *Bissinger*, *Lesser* und *Zipf* nahmen an, daß die verschwundene Glykose, soweit sie nicht als Glykogen gestapelt wurde, mit großer Wahrscheinlichkeit zu Wasser und Kohlensäure verbrannte. Bei den Insulintieren verlief der Prozeß fast 3mal so schnell. *Das Pankreasinkret zeigte also eine starke oxydationsbeschleunigende Wirkung.*

Ähnliche Ergebnisse der Insulinwirkung konnten *Andowa* und *Wagner* durch ihre Versuche hervorrufen. Sie gingen von dem Gedanken aus, daß eine Vermehrung der Intermediärprodukte des Zuckerabbaues

im Muskel auftreten müßte, wenn Insulin tatsächlich die Kohlehydratverbrennung steigern würde. Als zu bestimmende Abbaustufe wählten sie die Phosphorsäure-Zuckerverbindung, die von *Embden* als Lactocidogen benannt wurde. Sie exstirpierten hungernden Kaninchen sofort nach Abbindung einer Arteria femoralis einen blutleeren Musculus gastrocnemius. Dann bekamen diese Tiere Insulin und wurden nach eingetretener Inkretwirkung getötet, um den symmetrischen Muskel zu entnehmen. Jedes Muskelpräparat wurde sofort nach Entnahme in einer Kältemischung gefroren und nach der Vorschrift von *Wechselmann* untersucht. *Andowa* und *Wagner* fanden in der Mehrzahl der Versuche bei Insulinwirkung eine bedeutende Zunahme der Phosphorsäure in wärmestarren Muskel. Diese Versuchsergebnisse zeigen ebenfalls, daß das Pankreasinkret eine beschleunigende Wirkung auf den Zuckerabbau ausübt.

Zahlreiche Untersuchungen finden wir in der Literatur, die sich mit der Beeinflussung des respiratorischen Quotienten durch Insulin bei gesunden und pankreaslosen Tieren befassen. Fast alle Untersucher fanden einen erhöhten Sauerstoffverbrauch und ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten. Sie schließen daraus eine Vermehrung der Kohlehydratverbrennung durch das Inselinkret. Nach *Krogh* ist das Charakteristicum der Insulinwirkung eine qualitative Änderung, es soll bei gleichbleibender Höhe der Gesamtoxydation der Anteil der verbrennenden Kohlehydrate größer werden.

Zusammenfassend ist aus den geschilderten Versuchen und Beobachtungen zu schließen, daß Insulin auch für den Kohlehydratstoffwechsel der peripheren Gewebe unentbehrlich ist. *Erhöhte Insulinkonzentration steigert die Zuckergierigkeit der Muskelzellen auch im nichtdiabetischen Körper.* Wir können also beim Gesunden durch exogene Insulinzufuhr den Kohlehydratstoffwechsel in den Organen, die Zucker als Energiespender verbrauchen, steigern und die Zuckeraufnahme in die Zellen erhöhen.

Nicht allein die Gegenwart von Insulin in den Körpersäften genügt, sondern die richtige Konzentration ist für den normalen Ablauf des gesamten Kohlehydratstoffwechsels maßgebend. Welche Einrichtungen und Faktoren regulieren nun die endogene Produktion und Zufuhr des Pankreasinkrets? Nach den Anschauungen *Pollaks* ist das physiologische Gesetz von der Konstanz der Zusammensetzung der Blutflüssigkeit die wichtigste Tatsache. Im gesunden Körper schwankt die Höhe des Blutzuckerniveaus nur in engen Grenzen. Zur Aufrechterhaltung dieses Gleichgewichtszustandes muß das Abströmen von Zucker aus der Blutbahn in die peripheren Gewebe zum Zwecke der Verbrennung oder Stapelung als Muskelglykogen mit der Ersatzlieferung aus den Glykogenvorräten der Leber gleichen Schritt halten.

Wird die normale Höhe des Blutzuckerspiegels nach oben oder unten überschritten, so erfolgt eine Reizung des innersekretorischen Systems, das so lange regulierend eingreift, bis die Homoioglykämie des gesunden Organismus wiederhergestellt ist. In dieser innersekretorischen Regulation des Blutzuckers spielt zwar die Bauchspeicheldrüse die Hauptrolle, aber auch die anderen Blutdrüsen greifen in wechselnder Bedeutung ein. Auf diese Tatsache weisen sehr deutlich die Erfahrungen bei der Behandlung des Diabetes mellitus im Kindesalter hin, dessen Ursache wohl immer in einer reinen Pankreasstörung liegt. Bei Patienten mit gleich starker Toleranzstörung für Kohlehydrate werden recht wechselnde Dosen Insulin benötigt, um ein Stoffwechselgleichgewicht zu erzielen. Diabetiker, die große Mengen Zucker täglich ausscheiden, werden mit wenigen Einheiten zuckerfrei, und umgekehrt erfordern scheinbar leichte Fälle nicht selten große Insulindosen. Diese Beobachtungen zeigen, daß außer Insulin andere Komponenten die Regulation des Kohlehydratstoffwechsels mehr oder weniger stark beeinflussen müssen. Von *Falta* werden diejenigen Faktoren, die gegen die Wirkung des Pankreasinkrets auftreten, unter dem Begriff Gegenregulation zusammengefaßt. Ihre Funktion erfolgt zum großen Teil auf humoralem Wege, besonders die Inkrete von den Nebennieren, der Schilddrüse und des Hypophysenhinterlappens sind daran graduell in verschiedener Wertigkeit beteiligt. Im Vordergrund der Insulingegensteuerung steht der Nebennierenextrakt, das Adrenalin. Es führt zu Zuckermobilisation in der Leber, Ausschüttung desselben in die Blutbahn und bewirkt so Hyperglykämie. Der erhöhte Blutzuckerspiegel löst wiederum gesteigerte Insulinproduktion im Pankreas aus, die den Blutzucker wieder senkt. Werden hypoglykämische Werte erreicht, dann erfolgen erneut anregende Impulse auf die Nebennieren, und verstärkte Adrenalinzufuhr löst Glykogenmobilisation aus, um die Homoioglykämie wiederherzustellen.

Das Zusammenspiel der Hormone der verschiedenen Blutdrüsen bedingt nicht allein die Konstanz des Blutzuckergehaltes und somit indirekt die Steuerung des gesamten Kohlehydratstoffwechsels. Bereits die klassischen Beobachtungen *Claude Bernards* über den Zuckerstich auf die Spitze des Calamus scriptorius am Boden des 4. Ventrikels zeigten die engen Beziehungen, den Einfluß des Nervensystems auf den Zuckerstoffwechsel. Nach der Piqûr kommt es zur Ausschüttung des Leberglykogens in die Blutbahn. Diese Wirkung wird wahrscheinlich hauptsächlich über die Nebennieren zur Auslösung gebracht. Der zentrale Reiz läuft durch den Grenzstrang, die Nervi splanchnici in die Nebennieren und führt zur Adrenalinabgabe, die auf dem Blutwege die Glykosurie hervorruft. Außer diesem Leitungsweg wird noch eine direkte Verbindung vom Zentralorgan zur Leber bestehen, da es mehr-

mals gelang, die Zuckerstichwirkung bei Tieren ohne Nebennieren hervorzurufen (*P. Trendelenburg* und *K. Fleischhauer*). Diese direkte Bahn läuft über den Plexus hepaticus und muß nach den Versuchen *Macleods* wahrscheinlich intakt sein, wenn eine Splanchnicusreizung über das Adrenalinsystem zur Hyperglykämie führen soll. Nach Durchtrennung des Plexus hepaticus blieb auf Splanchnicuserregung bei intakten Nebennieren die Adrenalinwirkung aus. Beide Leitungsbahnen müssen normalerweise scheinbar unverletzt sein, um das Zustandekommen der nervösen Glykosurie zu ermöglichen.

Die strenge Lokalisierung des Zuckerzentrums ist nach neueren Untersuchungen unwahrscheinlich. Die Reizung verschiedener Stellen der Medulla oblongata und des Zwischenhirns führen zu dem gleichen Effekt (*F. Hiller* und *E. F. Krause, B. Aschner*). Aber nicht nur dem Willen nicht unterworfene zentrale Einflüsse können zur Diastasierung von Leberglykogen führen, sondern auch zentrifugale Reize der Bewußtseinsphäre des Großhirns, die vermutlich über die vegetativen Zentren des Mittelhirns weitergeleitet werden. Hierher gehören der Fesselungsdiabetes und Zuckerausscheidungen, die bei schweren Shockzuständen ab und zu auftreten. Bei diabeteskranken Kindern sehen wir immer wieder, welche große Bedeutung psychische Erregungen für die Stoffwechsellage haben können. Schwere Depressionen führen bei Patienten, die unter Insulin im vollkommenen Stoffwechselgleichgewicht sind, zu Zuckerausscheidungen bis zu 50—60 g täglich. Hier offenbaren sich die innigen Zusammenhänge, die bei der Blutzuckerregulation zwischen nervösen Einflüssen und Inkretproduktion bestehen.

Es ist mehrfach die Ansicht geäußert worden, daß die Impulse für die endogene Insulindosierung über das parasympathische Leitungssystem laufen, während die Gegenregulation nur auf sympathischem Wege gesteigert würde. Eine scharfe funktionelle Trennung der sympathischen und parasympathischen Einflüsse des vegetativen Nervensystems auf den Kohlehydratstoffwechsel hat sich bis heute experimentell kaum beweisen lassen. Wenn auch in dieser Richtung deutliche Beobachtungen vorhanden sind, so ist dennoch ein regelmäßig vollkommener Antagonismus in der Innervation der Blutdrüsen unwahrscheinlich.

Die Konstitution spielt bei der Ansprechbarkeit des Organismus auf Insulin sicher eine Rolle. Wir finden bei verschiedenen Personen eine recht wechselnde Insulinresistenz. *Stamm* versuchte endokrine Konstitutionstypen nichtzuckerkranker Menschen zu differenzieren. Er fand bei Normalpersonen bei einer Insulindosis von $^1/_{15}$ Einheit pro Kilogramm Körpergewicht eine Blutzuckersenkung von rund 26%. Der Blutzucker von Vagotonikern sank schnell auf hypoglykämische Werte, der Mittelwert des Sturzes betrug 40%. Hyperthyreosen zeigten

fast kein Abschwellen des Blutzuckerniveaus, während es bei Hypothyreosen bis zu 47% sank. Ähnlich wie bei vagotonischen Typen reagierte der Blutzucker bei Fettsucht. *Stamm* nimmt bei Hypothyreosen und Vagotonikern eine abnorm tiefe Reizschwelle für das Einsetzen der Gegenregulation an, die erst durch sehr niedrige Blutzuckerwerte ausgelöst werden soll.

Für die Steuerung des Kohlehydratstoffwechsels ist die Höhe des Blutzuckerniveaus das wichtigste Moment, das die verschiedenen hemmenden und fördernden Regulationseinrichtungen in Funktion setzt. Das Insulin bewirkt die Stapelung des Zuckers in der Leber und eine Steigerung der Aufnahme desselben in die Gewebe, es setzt also den Blutzucker herab. Die Gegenregulation auf dem Blutwege erfolgt besonders durch das Adrenalinsystem, daneben wirken Schilddrüsen- und Hypophysenhinterlappenhormon gleichsinnig mit. Sie steigern die Zuckermobilisation in der Leber und hemmen die Aufnahme in die Gewebe. Diese humorale Steuerung steht direkt und indirekt im Zusammenhang mit nervösen Einflüssen, die von mehreren Stellen des Zentralorgans ihre Impulse empfangen. Die einzelnen Komponenten von diesem Regulationsmechanismus sind scheinbar bei verschiedenen Konstitutionstypen in wechselnder Stärke ausgeprägt. *So kann bei verschiedenen Menschen die Reaktion auf exogen zugeführtes Insulin eine recht verschiedene sein.*

Der Einfluß des Insulins ist nicht nur auf den Kohlehydratstoffwechsel beschränkt. *Wiechmann* konnte in seinen Untersuchungen über Zellpermeabilität nachweisen, daß das Pankreasinkret die Aufnahmefähigkeit, die Durchlässigkeit der Zellen nicht nur für Glykose, sondern auch für Aminosäuren und andere Nahrungsstoffe erhöht. Diese Beobachtungen wurden durch Vergleich der Konzentration an Nahrungsstoffen im arteriellen und venösen Blutplasma gewonnen. Die festgestellten Differenzen waren bedingt durch die Fähigkeit der Permeabilität der dazwischenliegenden Gewebe. Bei Diabetikern war die Aufnahmefähigkeit der Zellen gesunken, zwischen dem venösen und dem arteriellen Blut bestand nur ein geringer Unterschied im Gehalt von Nahrungsstoffen. Durch Insulinzufuhr wurden bei ihnen normale Verhältnisse wiederhergestellt. Im gesunden Organismus trat nach Erhöhung der Insulinkonzentration eine Steigerung der Zelldurchlässigkeit ein, die Nahrungsstoffe verschwanden schneller aus der Blutbahn.

Auch auf die Funktion des Magens erstreckt sich die Wirkung des Pankreashormons. Nach Darreichung eines Alkoholprobetrunkes zeigten Versuchspersonen mit Insulin häufig ausgesprochene Rauschzustände, während sie ohne Insulin diese Alkoholmenge regelmäßig anstandslos vertrugen (*Wiechmann* und *Gatzweiler*). Die Ergebnisse decken sich mit denen von *Koref* und *Mautner*. Letztere Autoren konnten an Ratten

feststellen, daß das sonst so gut wie unwirksame Curare nach vorheriger Insulininjektion gut wirkte. Unter gleichen Bedingungen gefütterte Kalisalze wirkten mit Insulin stärker als ohne. Das Pankreasinkret steigert nicht nur die Resorptionsfähigkeit, sondern vermehrt auch die Magensekretion (*P. F. Meyer, Wiechmann*). Es erhöht im normalen Magen 75—90 Minuten nach einer Injektion regelmäßig die Acidität und meist auch die Saftmenge. Dieser Vorgang ist keine Eiweiß-, sondern eine spezifische Insulinwirkung. Er beginnt mit der Blutzuckersenkung und läuft ihr in der Intensität parallel. Diabetiker zeigten keine Magensekretion, solange sie nicht niedrige Blutzuckerwerte aufwiesen, dann setzte allerdings dieselbe Sekretionssteigerung ein wie bei Stoffwechselgesunden. Gleichzeitig mit Vermehrung des Magensaftes erfolgte eine erhöhte Gallesekretion in den Dünndarm (*Sakurai*). Aber nicht nur die Magensekretion, sondern auch die Motilität wird nach Insulin gesteigert. Röntgenologische Untersuchungen ergaben, daß die Entleerungszeit durch 40—50 Einheiten durchschnittlich um 90 Minuten verkürzt wurde (*Wiechmann, Gatzweiler*).

Diese geschilderten Beobachtungen weisen darauf hin, daß das Insulin die Aufnahmefähigkeit der Gewebe für Nahrungsstoffe allgemein erhöht, die Verdauung im Magen-Darmkanal beschleunigt und somit den Gesamtstoffwechsel im Organismus steigern kann.

Bei einem Patienten, der sich im Coma diabeticum befindet, gehören die großen Wasserverluste der Gewebe zu den augenscheinlichsten und bedrohlichsten Symptomen des Krankheitsbildes. Das völlige Versagen des Wasserhaushaltes bei Erschöpfung der endogenen Insulinproduktion zeigt die engen Zusammenhänge, die zwischen Kohlehydratstoffwechsel und dem Wasserbindungsvermögen der Zellen bestehen. Nur bei normaler Wasserdurchtränkung der Gewebe verläuft der gesamte Stoffwechsel in vollkommen physiologischen Bahnen. Besonders lehrreich sind in diesem Zusammenhang die experimentellen Exsiccoseversuche, die *Schiff* und *Choremis* an gesunden und kranken Säuglingen ausführten. Sie ließen gesunde Kinder 24 Stunden fasten und reichten ihnen nur Tee mit Saccharin. Bereits nach dieser kurzen Zeit sank bei den Versuchssäuglingen der Blutzucker durchschnittlich auf 55% des Ausgangswertes. Diese Tatsache der Hungerhypoglykämie war bereits durch die sorgfältigen Untersuchungen von *Rumpf* bekannt. Je schlechter der Ernährungszustand eines Kindes ist, desto niedriger ist der Blutzuckerwert im Hunger zu erwarten. Bei Erwachsenen pflegt durch Nahrungsentziehung das Blutzuckerniveau nicht zu sinken. Diese Schwankung entsteht am leichtesten bei jungen Kindern. Sie findet ihre Erklärung wahrscheinlich in dem bekannt hohen Kohlehydratbedarf des wachsenden Organismus. Diese Hungerglykämie beim Säugling bedeutet nicht eine vollkommene Erschöpfung der Kohlehydratreserven. Es ließ sich

nachweisen, daß die Leber trotz des niedrigen Blutzuckerwertes noch genügend Glykogenvorräte besaß. Auf Adrenalineinspritzung erfolgte eine prompte Erhöhung des Blutzuckers. *Schiff* und *Choremis* erblicken in der kohlehydrateinsparenden Stellung der Leber im kurzfristigen Hunger beim Säugling eine Schutzvorrichtung, deren sich der junge Organismus bedient, um die Verluste seiner Kohlehydratreserven möglichst einzuschränken.

Wurden diese 24stündigen Hungerversuche mit verminderter Flüssigkeitszufuhr durchgeführt, so ergaben sie wesentlich andere Resultate. Die Hypoglykämie blieb aus, und es waren deutliche Zeichen vorhanden, die für eine Störung der Zuckerverwertung in den Geweben sprachen. Die experimentelle Exsiccose erzeugte eine Ketonkörperausscheidung und eine zeitlich verlängerte alimentäre Blutzuckerkurve. Der *Staub-Traugott*sche Versuch, das wiederholte Ansteigen des Blutzuckers nach mehrmaligen Zuckergaben, fiel positiv aus. Diese Erscheinungen ähneln einer diabetischen Stoffwechselstörung. Auf intravenöse Insulinzufuhr sank bei diesen Säuglingen im Durstzustand der Blutzucker sofort auf hypoglykämische Werte. Weiter zeigten Kinder, die an einem Infekt litten, nach 24stündiger Hungerperiode *bei normaler Wasserzufuhr* diese gleichen Störungen in der Blutzuckerregulation und Kohlehydratverbrennung, wie sie gesunde Säuglinge im Hunger bei stark reduzierter Trinkmenge aufwiesen. Die Schädigung des intermediären Zuckerstoffwechsels bei den geschilderten Versuchen beruht wahrscheinlich auf einem Versagen der physiologischen Wirkung des Pankreashormons, das durch die hervorgerufenen pathologischen Vorgänge bedingt wurde. Zu den Komponenten, die bei krankhaften Zuständen das Insulin inaktivieren, gehört die Alkalose, die bei akutem Fieber häufig beobachtet wird. *Schiff* und *Choremis* konnten bei ihren Untersuchungen durch Darreichung von Natriumbicarbonat das Säure-Basen-Gleichgewicht nach der alkalischen Seite verschieben und dadurch die Insulinwirkung schwächen.

Durch Einwirkung von Pankreasinkret auf verschiedene Organgewebe gesunder Tiere zeigte *A. A. Schmidt* in seinen Experimenten, daß im Körper ein Mechanismus existiert, welcher parenteral eingeführtes Insulin unschädlich machen kann. Je mehr proteolytische Fermente in den Organen enthalten waren, desto intensiver wurde in ihren Geweben das Insulin inaktiviert. Die größte inaktivierende Fähigkeit besaß die Leber, die kleinste die Muskeln. Bei Krankheitsfällen können die verschiedenen Gewebe reicher an proteolytischen Fermenten sein und so die physiologische Insulinfunktion stärker als normal abschwächen. Besonders deutlich lehren die Erfahrungen in der Behandlung von schwerem Diabetes mellitus, wie stark pathologische Einflüsse die Insulinfunktion lähmen können. Zuckerkranke Patienten, die sich bei

bestimmter Insulindosis und Diät vollkommen im Stoffwechselgleichgewicht befinden, beginnen große Mengen Zucker auszuscheiden, wenn sie z. B. von einer Infektion mit Fieber befallen werden. Um bei der gleichen Nahrung die Störung zu beheben, muß die exogene Insulinzufuhr erhöht werden.

Die geschilderten Modellversuche deuten darauf hin, daß auch im nicht diabetischen Organismus Störungen im Wasserhaushalt, Infektionen, allgemein verschiedene pathologische Stoffwechselverschiebungen den normalen Insulinmechanismus beträchtlich lähmen können.

Die Möglichkeit der therapeutischen Verwendung des Insulins.

Das Insulin nimmt unter den Hormonen, die den gesamten Stoffwechsel auf humoralem Wege steuern, eine wichtige Stellung ein. Überblicken wir die Wirkung des Inkrets der Bauchspeicheldrüse, so finden wir kaum eine Umformung oder Verwertung der Nahrungsstoffe im Organismus, die nicht direkt oder indirekt von ihm beeinflußt wird. Bis in den Magen-Darmkanal erstrecken sich die Insulinimpulse. Durch niedrige Blutzuckerwerte wird die gesamte Verdauungsarbeit belebt und gesteigert, der Magen entleert sich rascher, mehr Verdauungsfermente werden abgesondert, und die Resorptionsfähigkeit von Stoffen in die Blutbahn wird erhöht. Der normale Leberstoffwechsel, der physiologische Auf- und Abbau von Kohlehydraten, Fetten und Eiweißkörpern ist gebunden an die Gegenwart des Pankreashormons. Die Verbrennung der Zuckerstoffe in den peripheren Geweben, in den Muskelzellen zur Arbeitsleistung und Wärmebildung wird ermöglicht und aktiviert durch das Insulin.

Die Erscheinungen des Diabetes mellitus treten ein nach völligem Versagen oder mindestens beträchtlicher Verminderung der inneren Sekretion des Pankreas. Die Hypoglykämie, das andere Extrem der Insulin-Stoffwechselstörung, wurde erst bekannt, nachdem es gelungen war, das Inkret der Bauchspeicheldrüse rein darzustellen. Bei parenteraler Zufuhr von Insulin kam es durch Überdosierung zu extremer Blutzuckersenkung und zum Auftreten des bekannten Symptomenkomplexes der Unterzuckerung. Neben der künstlich erzeugten Insulinhypoglykämie konnten in den letzten Jahren mehrere Fälle von Spontanhypoglykämie (*Wilder*, *Krause*) beobachtet werden. Diese Patienten zeigten Blutzuckerwerte unter 50 mg% und die typischen Erscheinungen wie Schwäche, Anfälle mit Zittern und Schweißausbruch, die sich bis zu Krämpfen mit einem komatösen Zustand steigern konnten. Als auslösende Ursache der endogenen Insulinüberproduktion konnte mehrmals eine Neubildung im Pankreas nachgewiesen werden. Zwischen den beiden pathologischen Extremen, dem völligen Versagen und der Überfunktion der Langerhalsschen Inseln, liegt eine physiologische Breite

der Konzentration des Pankreashormons in den Körpersäften, die recht beträchtliche Schwankungen in der Wirkung zuläßt. So kann der Einfluß des Insulins auch im gesunden Organismus ein graduell recht wechselnder sein.

Ferner ist die Inkretwirkung abhängig von dem Zusammen- und Gegenspiel mit anderen Drüsen der inneren Sekretion. Die Zahl der Faktoren, die den Insulineinfluß hemmen und fördern können, ist außerordentlich groß. Je nach Konstitution sind bei den einzelnen Individuen die verschiedenen Komponenten in recht wechselnder Betonung ausgebildet, so z. B. die Gegenregulation des Adrenalinsystems und die sympathische und parasympathische Ansprechbarkeit des vegetativen Nervensystems. Diese physiologischen Tatsachen erklären die unterschiedliche Reaktion bei gesunden Menschen auf Insulinzufuhr. Besonders wichtig sind für unsere Betrachtungen die endogenen pathologischen Stoffwechselverschiebungen bei organischen Erkrankungen, die die normale Insulinfunktion stark lähmen können. Als Störung im Säure-Basen-Gleichgewicht und in der Vermehrung der proteolytischen Fermente in den Zellen lernten wir sie bereits kennen.

Das Kind befindet sich im ständigen Wachstum, und dieses erfordert einen gesteigerten Stoffwechsel, eine maximale Belastung aller Organe, um die lebhafte Aufbauarbeit leisten zu können. Der Kohlehydratbedarf der jungen Gewebe ist besonders groß. Schon eine geringe Schädigung der Insulinwirkung kann im jugendlichen Körper zu einer bemerkenswerten Störung des Zucker- und Gesamtstoffwechsels führen. Einen Ausdruck dieser Zusammenhänge sehen wir in dem verhältnismäßig leichten Auftreten von Acetonkörperausscheidungen bei verschiedenen Erkrankungen im Kindesalter. So konnten *Schiff* und *Choremis* bei Säuglingen nach 24stündigem Hunger und nach Wassereinschränkung einen dem Diabetes ähnlichen Zustand feststellen. Der Diabetes mellitus bei Kindern nimmt regelmäßig einen schweren Verlauf und ist ohne Insulin nicht mit Erfolg zu behandeln. Aber es genügen oft wenige Einheiten, um bei kohlehydratreicher Ernährung eine normale Stoffwechsellage zu erzielen, während die strengsten reinen Diätmaßnahmen versagen. Das Fehlen weniger Einheiten Insulin kann kaum diätetisch kompensiert werden. Diese Beispiele erklären, wie empfindlich der wachsende Körper auf Inaktivierung oder verminderte Erzeugung des Pankreasinkrets reagieren kann.

Bei schweren Allgemeinerkrankungen wird der Ernährungszustand des Patienten nicht selten bedenklich in Mitleidenschaft gezogen. Mangelnder Appetit verhindert eine ausreichende Nahrungsaufnahme, und der intermediäre Stoffwechsel wird durch toxische Abbaustufen und andere pathologische Einflüsse geschädigt. Der Circulus vitiosus des gesamten Stoffwechsels gerät schließlich in einen Erschöpfungszustand,

der die Heilung durch allgemeines Versagen aller Organe und der Abwehrkräfte verzögert oder unmöglich macht.

Beim Kinde mit seinem hohen Energiequotienten, der physiologisch bedingt ist, macht sich eine Störung der Zufuhr und Verwertung der Nahrung besonders ungünstig bemerkbar. Die gesamte Widerstandskraft wird leicht bedenklich geschädigt. Die Möglichkeit einer Heilung bei schweren Erkrankungen hängt nicht selten davon ab, ob es gelingt, den Ernährungszustand zu heben und damit die allgemeine Abwehr des Organismus zu steigern. Zu dieser wichtigen Ernährungstherapie kann nun das Insulin zur Unterstützung herangezogen werden. Es fördert den Appetit, erhöht die Durchlässigkeit der Zellen für Nahrungsstoffe, aktiviert die Verbrennungsprozesse in den peripheren Geweben, hebt das Wasserbindungsvermögen und steigert auf diese Weise den gesamten Stoffwechsel. Die parenterale Zufuhr von Insulin ist um so mehr gerechtfertigt, da wir annehmen können, daß die endogene Inkretwirkung bei Erkrankungen mehr oder weniger geschädigt ist. Leider sind wir bei der großen Zahl der uns zum Teil noch unbekannten Faktoren, die die Wirkung des Pankreashormons hemmend oder fördernd beeinflussen, nicht in der Lage, im einzelnen Fall die Wirkung des exogen zugeführten Insulins im voraus sicher zu bestimmen. Wir sind auf einen empirischen Versuch angewiesen.

Diese theoretischen Überlegungen und die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen über die Verwendungsmöglichkeit des Insulins zur Therapie bei nicht diabetischen Erkrankungen wurden durch die klinische Erfahrung bestätigt, wie die folgenden Darlegungen zeigen werden.

Die Insulinbehandlung von nicht diabetischen Kindern.

Bei Erkrankungen im Säuglingsalter.

Die besondere Verlaufsform verschiedener Erkrankungen im Säuglingsalter findet zum großen Teil ihre Erklärung in der lebhaften körperlichen Entwicklung. Der gesamte Verdauungsapparat neigt bei der gewaltigen Arbeit, die er zu leisten hat, sehr leicht zu Störungen. Die Fernwirkung einer geringen lokalen Erkrankung kann genügen, den Magen-Darmkanal in Mitleidenschaft zu ziehen. Ein unbedeutender katarrhalischer Infekt löst bei einem Säugling nicht selten eine mehr oder weniger schwere Ernährungsstörung aus. Sie führt zu einer verminderten Calorienzufuhr und bei längerem Bestehen zu einer bedenklichen Unterernährung. Der gesamte Organismus wird bald ernstlich geschädigt. Bei allen organischen Erkrankungen im Säuglingsalter, nicht nur bei reinen Ernährungsstörungen, spielt daher die Therapie durch Diätmaßnahmen eine besondere, ja oftmals die wichtigste Rolle. Sie sollen die gefürchtete Komplikation der Darmstörung verhüten

oder die bereits bestehende rasch heilen. Denn das Vorhandensein eines Ernährungsgleichgewichts ist die elementare Voraussetzung eines jeden Heilerfolges bei jüngsten Kindern. Ernährungsmaßnahmen können ebenfalls bei Erwachsenen und älteren Kindern eine bedeutende Rolle therapeutisch spielen, aber sie sind nicht ausnahmslos derart lebensentscheidend wie beim Säugling. Eine jede Bereicherung der Ernährungstherapie ist so für das erste Lebensjahr besonders wertvoll.

Zur Behandlung mit Insulin gelangten Säuglinge mit Ernährungsstörungen, die sowohl durch reine alimentäre Ursachen als auch sekundär infolge von Infektionen oder anderen organischen Erkrankungen entstanden waren. Die Patienten erhielten täglich 2 Insulininjektionen im 11—12-Stundenintervall, gewöhnlich 6,30 Uhr und 18,30 Uhr. Die Tagesdosis schwankte zwischen 6 und 16 Einheiten. Pro Kilogramm Körpergewicht wurden 1—3 Einheiten täglich gereicht. Wir verwendeten Insulin Degewop und spritzten es tiefsubcutan in Oberschenkel und Gesäß. Reizungen, Infiltrationen oder andere unangenehme Nebenerscheinungen konnten wir niemals beobachten. Da das Pankreashormon gewöhnlich 3—4 Stunden nach der Injektion seinen höchsten Einfluß auf den Stoffwechsel gewinnt, der bis zu 8 Stunden nach der Darreichung anhält, wurde die Nahrungszufuhr entsprechend geregelt, um die positive Insulinphase voll auszunutzen. Als Beispiel nennen wir den Tagesplan eines 5 Monate alten Säuglings, der infolge seiner Ernährungsstörung täglich in 10 Mahlzeiten gefüttert werden mußte: 6,30 Uhr 4 Einheiten Insulin, 7 Uhr, 8 Uhr, 11 Uhr, 13 Uhr, 15 Uhr je 80 g Eiweißmilch, 18,30 Uhr 4 Einheiten Insulin, 19 Uhr, 20 Uhr, 21 Uhr und 23 Uhr wiederum je 80 g Eiweißmilch. War bei den Kindern nur eine geringere Mahlzeitenzahl erforderlich, dann wählten wir die Zeitabstände entsprechend größer, aber immer so, daß die größte Insulinwirkung in den Geweben mit der stärksten Resorption von Nahrungsstoffen zusammentraf. Unterzuckerungen sahen wir sehr selten, und wir konnten sie dann rasch durch Gaben von 10—20 g Zucker in Tee gelöst beheben. Als Symptom zeigten diese hypoglykämischen Säuglinge meist eine sehr blasse Gesichtsfarbe, sie begannen zu zittern oder zu schwitzen; schließlich traten Krämpfe und Bewußtlosigkeit auf.

Wir verwendeten Insulin grundsätzlich nur bei Patienten, bei denen andere Heilmethoden versagten, um Erfolge durch Zufall und Zeit möglichst auszuschalten. Es waren Säuglinge mit schwerer akuter Ernährungsstörung (Toxikose) oder mit chronischen Darmstörungen, die durch hochwertige Heilnahrungen wochen- oder monatelang nicht zu bessern waren. Beim Übergang zur Insulinzufuhr ließen wir die allgemeinen Pflegeverhältnisse, die Nahrung nach Menge und Qualität unverändert, nur das Pankreasinkret wurde als neue Komponente hinzugefügt. Kam es zu einer Besserung, die sich durch normale Stühle,

Anstieg der Gewichtskurve oder durch das Auftreten großer Trinklust bemerkbar machte, dann ersetzten wir allmählich die Heilnahrung durch gewöhnliche Kuhmilchmischungen und steigerten die Calorienzahl nach Bedarf.

Von 24 schweren Erkrankungen im Säuglingsalter, bei denen wir eine Insulinkur durchführten, soll über 8 Fälle näher berichtet werden, die besonders lehrreich verliefen.

1. 6 Monate alter Säugling mit einem Körpergewicht von 5,1 kg wurde abgemagert und hinfällig in die Klinik aufgenommen. Er litt an einem Keuchhusten und an einer Dyspepsie. Außerdem befand sich im Oesophagus ein Fremdkörper (Pfennigstück), der in Schwebeoesophagoskopie entfernt werden konnte. Als Komplikation traten bald eine Otitis media und Bronchopneumonie auf. Diese Infektionen wurden schließlich überstanden. Die größten Schwierigkeiten bereitete die bestehende Ernährungsstörung. Mit Ammen- und Eiweißmilch gelang es nicht, die Dyspepsie dauernd zu beheben, immer neue Attacken von schlechten Stühlen traten auf und verschlechterten den schon sehr bedenklichen Allgemeinzustand des Kindes. Nach 9 Wochen klinischer Behandlung betrug das Gewicht im Alter von 8 Monaten nur noch 4,6 kg. 2 Insulininjektionen täglich in Höhe von 3 Einheiten bewirkten sofort *bei gleichbleibender Ernährung* eine günstige Wendung. Die Gewichtskurve stieg aufwärts, nach 14 Tagen waren gute Stühle vorhanden, das Kind trank gierig, die Nahrungsmenge konnte gesteigert werden. In 1 Monat war eine Zunahme von 1 kg erreicht, das Insulin wurde abgesetzt, und das Gewicht nahm weiter zu. 1 Monat später wurde das Kind bereits mit 6,6 kg Gewicht in gutem Zustand entlassen.

2. Ein chronisch unterernährter Säugling mit einem Gewicht von 3,2 kg kam im Alter von 6 Wochen wegen katarrhalischen Infekts und Dyspepsie in klinische Behandlung. Nach kurzer Teepause erhielt er Eiweißmilch mit 10% Zucker in steigenden Dosen unter Zufütterung von Tee bis zu 500 g Gesamtmenge. Die Stühle wurden langsam gut; nach 14 Tagen konnte die Eiweißmilch auf 600 g erhöht werden. Trotz einer Zufuhr von 180 Calorien pro Kilogramm erfolgte keine Zunahme des Körpergewichts, es betrug nach 4 Wochen noch 3,2 kg. Auf 2mal 3 Einheiten Insulin täglich begann die Gewichtskurve sofort aufwärts zu gehen, die Nahrung konnte auf Vollmilch umgesetzt werden bei normalen Stühlen. In 18 Tagen nahm der Säugling unter Insulin 800 g zu und wurde bald in gutem Zustand entlassen.

3. Ein Säugling im Alter von 8 Monaten (6,6 kg Gewicht) mit konstitutionellem Ekzem und großer Hydrolabilität gelangte mit höherem Fieber (38—39°) in klinische Behandlung. Es bestand eine katarrhalische Infektion und eine mittelschwere floride Rachitis. Der Hautausschlag war hauptsächlich im Gesicht und auf dem Kopf lokalisiert. Durch Puderbehandlung hatten sich dicke Krusten gebildet, die nur mühsam mit Öl und feuchten Umschlägen gelöst werden konnten. Auf Naftalansalbe ging das Ekzem dann schnell zurück. Am 4. Tage, nachdem die Haut bereits sehr gebessert war, setzte plötzlich ein großer Gewichtssturz ein, gleichzeitig traten dünne schleimige Stühle auf. Nahrungsreduktion, reichliche Teezufuhr und Apfeldiät konnten die Katastrophe nicht aufhalten. In 3 Tagen war das Kind in toxischem Zustand, erbrach heftig und hatte 1200 g an Gewicht verloren. Der Wasserhaushalt versagte trotz großer Flüssigkeitszufuhr vollkommen, der Säugling war *bedrohlich* verfallen. Zu diesem Zeitpunkt begannen wir mit Insulininjektionen in Dosen von 2mal 5 Einheiten täglich, dazu geringe Mengen Ammenmilch und möglichst viel Zuckertee. Trotz bestehenden Fiebers trat bereits in 24 Stunden der günstige Umschwung ein. Die Gewebe begannen

wieder Wasser zu resorbieren, das Erbrechen hörte auf, das Kind erholte sich zusehends, die Stühle waren in 3 Tagen fast normal. Der Gewichtsverlust von 1200 g wurde in 9 Tagen ausgeglichen, und größere Nahrungsmengen wurden wieder gut vertragen. Die weitere Behandlung wurde unterbrochen, da das Kind auf Wunsch der Eltern entlassen werden mußte. Die Haut war fast abgeheilt und der Allgemeinzustand befriedigend.

4. 6 Wochen alter Säugling erkrankte an einer Erythrodermia desquamativa *Leiner* und gelangte mit schwerer Dyspepsie im bedenklichen Allgemeinzustand in klinische Behandlung. Er wog bei der Aufnahme 3,8 kg. Mit Teepausen, Ammen- und Eiweißmilch gelang es in 6 Wochen mühsam, die schlechten Stühle zu bessern, aber das Gewicht sank bis auf 3,2 kg bei schlechter Trinklust. Das Kind erhielt dann unter gleichen Nahrungsbedingungen 6 Wochen lang 6 und 4 Einheiten Insulin täglich. Die Haut heilte unter Salben- und Puderbehandlung ab. Der Säugling konnte unter der Insulinkur bald geheilt entlassen werden.

5. Ein 9 Monate alter Säugling, stark unterernährt, mit nur 5,4 kg Gewicht, gelangte im schwersten Zustand in unsere Behandlung. Es bestand eine Bronchopneumonie der rechten Lunge, Keratomalacie des rechten und Xerophthalmie des linken Auges, Ikterus und mittelschwere floride Rachitis. Außerdem war eine stärkere Nierenreizung vorhanden. Das Kind erhielt reichlich rohen Obstsaft und 2mal 1 Teelöffel Vigantollebertran täglich. Die Nahrung bestand zunächst aus 800 g Ammen- und Eiweißmilch, später wurde zu Citronensäurevollmilch, Morosuppe, Brei und Gemüse übergegangen. Obwohl Pneumonie und Ikterus schwanden, Rachitis und Avitaminose lebhaft zu heilen begannen, zeigte die schwere Dystrophie keine sichtbare Besserung trotz reichlicher Kalorienzufuhr. Der Säugling nahm in 8 Wochen 600 g ab. 2 Insulininjektionen in Höhe von 6 und 4 Einheiten täglich bewirkten einen sofortigen Umschwung ohne Änderung der Nahrung nach Qualität und Quantität. 5 Wochen Insulin brachten 1200 g Gewichtszunahme und weitere lebhafte allgemeine Besserung. 3 Wochen später konnte das Kind fast geheilt in ambulante Behandlung entlassen werden.

6. Es wurde ein Säugling im Alter von 1 Monat aufgenommen, der 3,8 kg wog. Sein Geburtsgewicht hatte 4 kg betragen. Bei Zwiemilchfütterung wurde er bisher stark unterernährt. Die bestehende Dystrophie erwies sich als äußerst hartnäckig, 6 Wochen lang glückte es nicht, trotz vorsichtiger und genügend calorienreicher Ernährung mit Ammen- und Eiweißmilch, einen Gewichtsansatz zu erzielen. Periodisch traten dyspeptische Attacken auf, die mit Teepausen repariert wurden. Darauf folgte eine Insulinkur von 4 und 4 Einheiten täglich. Obwohl um diese Zeit schlechte Stühle bestanden, nahm die Trinklust zu, die Gewichtskurve stieg steil aufwärts, und die Stühle wurden besser. Nach 4 Wochen betrug die Zunahme bereits 1300 g, der Allgemeinzustand war sehr erholt. Ohne Insulin blieb nunmehr der Stoffwechsel auf voller Höhe, weitere 5 Wochen später konnte der Säugling im besten Zustand, 5 Monate alt, mit einem Gewicht von 6,2 kg entlassen werden. Die Insulinwirkung war in diesem Falle recht eindrucksvoll.

7. 7 Monate alter Säugling gelangte mit dem typischen Befund einer Hirschsprungschen Erkrankung zur Aufnahme. Der Ernährungszustand war sehr schlecht, und die Haut zeigte große Wasserverluste. Trotz der mit Kotmassen angefüllten Darmschlingen bestand nur ein Gewicht von 5,7 kg. Es gelang mit Einläufen, Isticin und Lebertranzufuhr den Darm zu entleeren und befriedigend in Gang zu bringen, so daß täglich normaler Stuhl vorhanden war und keine Störungen mehr auftraten. Trotzdem blieb das Kind völlig appetitlos. Bei einer Nahrung von 800 g Vollmilch mit 6% Zucker und 2% Mondamin und 200 g Tee, die nur mit großer Mühe in 10 Mahlzeiten beigebracht wurde, blieb der Wasserhaushalt

unverändert schlecht, die Symptome der Austrocknung änderten sich nicht, die Gewichtskurve ging abwärts. Es bestand Fieber bis 39°, ohne daß eine Ursache dafür gefunden werden konnte. Mit Einsetzen einer Insulinzufuhr von 6 und 4 Einheiten täglich erfolgte ein vollkommener Umschwung; der Säugling trank gierig, die Wasserverluste wurden aufgefüllt, in den ersten 8 Tagen der Insulinkur

Abb. 1.

Abb. 2.

trat eine Zunahme von 900 g ein. Zu gleicher Zeit schwanden die Temperaturen, die wahrscheinlich ein Durstfieber waren. Diese vollständige Änderung des Zustandes bewirkte lediglich das Insulin, die Nahrungszufuhr wurde zunächst weder nach Qualität noch nach Quantität geändert. Nach 14 Tagen konnte der Tee durch Brei und Gemüse ersetzt werden. Es erhöhte sich in 5 Wochen das Körpergewicht um 1,6 kg, und der Allgemeinzustand wurde wesentlich gebessert.

8. 11 Monate alter Säugling war stark abgemagert (Abb. 1) und befand sich in einem lebensbedrohlichen Zustand. 3 Monate vor der Aufnahme in die Klinik erkrankte das Kind an schwerer Lungenentzündung. Es hatte sich seit dieser Zeit nicht mehr erholt und wurde immer elender. Die Untersuchung ergab ein altes Empyem der linken Pleura, außerdem war eine frische Pneumonie im rechten Oberlappen vorhanden, die kurz nach der Aufnahme sich löste und heilte. Auf Punktion der linken Pleura entleerten sich 50 ccm dickflüssigen Pneumokokkeneiters. Die Röntgenaufnahme (Abb. 2) zeigte eine dichte Verschattung der ganzen linken Lunge und starke Verlagerung des Herzens nach rechts. Der rechte Oberlappen war deutlich infiltriert. In den ersten 2 Tagen war die Temperatur 39°, mit Verschwinden der Pneumonie zeigten sich in den folgenden Wochen sehr wechselnde Fieberzacken bis 38,5°. Die erste Aufgabe war, den elenden Ernährungszustand zu bessern, als Voraussetzung für die Heilung. Sie stieß auf große Schwierigkeiten. Das Kind war völlig appetitlos, und mit Mühe und Geduld wurden ihm täglich 8—900 g Vollmilch und Vollmilchbrei beigebracht. Die Stühle waren bei dieser Ernährung gut. In 3 Wochen konnte keine sichtbare Erholung erreicht werden, das Gewicht nahm nur 100 g zu. 2 Insulininjektionen täglich in Höhe von 8 und 6 Einheiten brachten schnell den gewünschten Erfolg. Der Säugling wurde hungrig, bei derselben Kost wie in den vorhergehenden Wochen stieg die Gewichtskurve in 1 Monat um 1200 g, begann die linke Lungenverschattung sich aufzuhellen, und die Verlagerung des Herzens ging zurück, obwohl bis auf die erste keine weiteren Pleurapunktionen erfolgten. Nach 34 Tagen wurde das Insulin abgesetzt, auch jetzt hielt die große Eßlust des Kindes unvermindert an, die Hebung des Allgemeinzustandes und die Besserung des Lungenbefundes machten rasche Fortschritte. Nach 2 weiteren Monaten Ernährungstherapie wog das Kind 10 kg und befand sich in guter Verfassung (Abb. 3). Die Lunge (Abb. 4) zeigte normalen Befund. Es war eine vollkommene Heilung erreicht.

Abb. 3.

Betrachten wir den Einfluß des Insulins bei den 24 Fällen, so konnten wir nur 2mal ein sicheres Versagen feststellen. Der eine Säugling litt an einer schwersten Atrophie und befand sich in einem derartig elenden Zustand, daß eine Reparation nicht mehr möglich war. Hier mußte jede Therapie versagen. Bei dem anderen Mißerfolge handelte es sich um ein Kind mit Mikrocephalie und offensichtlich minderwertiger Konstitution, das schwer unterernährt und geschädigt war. In einem Falle äußerte sich die Insulinwirkung nicht überzeugend. Bei den übrigen 21 Patienten können wir den Einfluß des Pankreasinkretes als günstig bezeichnen, zum Teil war er lebensrettend und recht augenscheinlich. Die Reaktionen auf die parenterale Insulinzufuhr waren verschieden. Die meisten Säuglinge zeigten bessere Trinklust, ihre Gewichts-

kurven begannen aufwärtszugehen, und allmählich traten bei ihnen normale Stühle auf. In anderen Fällen blieb der große Hunger aus, trotzdem erfolgte bald gute Zunahme. Auch das Normalwerden der Stühle konnte das erste Symptom der erfolgreichen Insulinwirkung sein, der Gewichtsanstieg setzte 8—14 Tage später ein.

Berechnen wir zur kritischen Bewertung der therapeutischen Ergebnisse die durchschnittliche Gewichtszunahme der gesamten 24 Kinder vor und während der Insulinkur, dann ergeben sich folgende

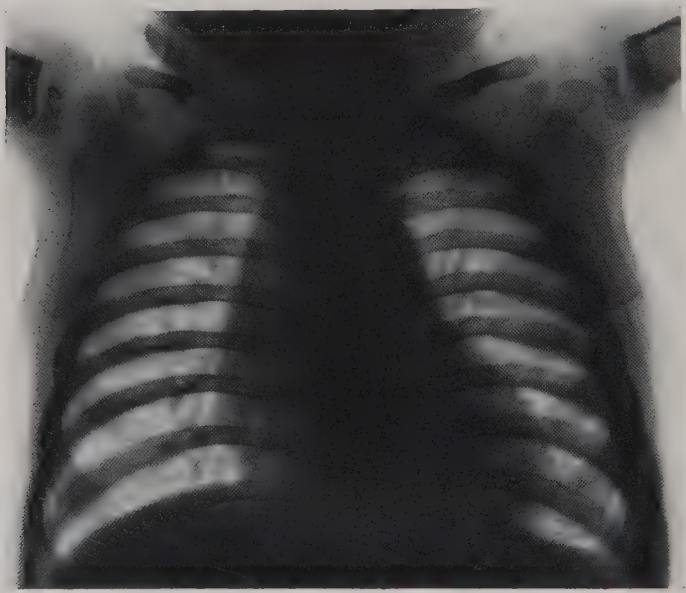


Abb. 4.

Zahlen: Bei 767 Behandlungstagen ohne Insulin trat im Durchschnitt eine *Abnahme* von $4^1/_2$ g pro Kind und Tag ein, während in 654 Tagen mit Insulin das Kind pro Tag durchschnittlich 29 g an Gewicht zunahm. Die große Differenz in der Gewichtszunahme bei der Behandlung von 24 schwerkranken Säuglingen mit und ohne Insulin beweist, daß die therapeutischen Erfolge bei diesen Patienten nicht Zufall sein können, sondern ihre Ursache in der günstigen Wirkung des Pankreasinkrets zu suchen ist.

Bei intestinalem Infantilismus.

(*Coeliakie, Herter-Heubnersche Krankheit.*)

Die Herter-Heubnersche Erkrankung verläuft in Form einer schweren chronischen Verdauungsinsuffizienz und befällt junge Kinder psycho-

neuropathischer Konstitution. Sie äußert sich in einer vegetativen Darmneurose, die zu beschleunigter Dünndarmpassage, mangelhafter Verdauung und Resorption der Nahrungsstoffe führt. Besonders die Verwertung der Fette ist mangelhaft, während die Eiweißstoffe noch am besten ausgenutzt werden. Das Leiden verläuft anfallsweise. In diesen Perioden entleeren die Patienten leicht gärende, übelriechende Fettseifenstühle und können durch plötzlich auftretende katastrophale Gewichtsstürze in ernste Gefahr kommen. Die gesamte Verdauungsfunktion und der Wasserhaushalt dieser Kinder ist äußert labil, bereits geringe Diätfehler oder Infektionen genügen, um einen schweren Anfall von Insuffizienz auszulösen. Diese Attacken von Verdauungsstörungen führen allmählich zu einer chronischen Unterernährung, die gesamte körperliche Entwicklung der Patienten bleibt wesentlich zurück. Werden die Krisen überstanden, so kann das Leiden nach Jahren langsam ausheilen.

Pflege und Behandlung der an Coeliakie erkrankten Kinder ist schwierig, besonders durch die regelmäßig vorhandenen psychischen Eigentümlichkeiten. Die Patienten sind eigensinnig und widerwillig, verweigern jede Nahrungsaufnahme oder nehmen nur Speisen bestimmter Beschaffenheit. Ein von uns behandeltes Kind nahm z. B. nur flüssige Nahrung aus Likörgläsern, ein anderes nur, wenn sie schokoladenfarbig war. Die sonderlichsten Wünsche und Launen kann man beobachten.

Die Hauptaufgabe der Therapie besteht im wesentlichen darin, den Patienten genügend große Mengen Nahrungsstoffe zuzuführen, um den bestehenden Hungerzustand zu beseitigen. Die calorienreiche Ernährung geschieht ohne Rücksicht auf die schlechten Stühle. Man wählt eine Kostform, die reichlich Eiweiß, Kohlehydrate und wenig Fett enthält, dessen Verdauung am stärksten geschädigt ist. Besonders mit einer Bananen-, saure Milch-, Quarkdiät konnten in den letzten Jahren gute Erfolge erzielt werden.

In 5 Fällen von Coeliakie, bei denen erzieherische und die erwähnten ernährungstechnischen Maßnahmen versagten, wurde von uns ein Insulinversuch durchgeführt. Wir hofften, einen Insulinhunger zu erzeugen, das Wasserbindungsvermögen und die Resorptionsfähigkeit der Gewebe erhöhen zu können. Diese Kinder erhielten täglich 16 bis 40 Einheiten Insulin durch 2 Injektionen in 11—12 Stunden Abstand. Die vorher verwendete Diät wurde nicht geändert. Die Nahrung reichten wir in 5 Mahlzeiten wiederum so, daß höchste Insulinwirkung und Verdauungsarbeit zusammentrafen. Bekamen die Patienten Heißhunger außerhalb der Mahlzeiten, dann erhielten sie nach Bedarf zu essen. Über den Verlauf von 2 Fällen wollen wir als Beispiel näher berichten.

9. 4jähriger Knabe mit chronischem Darmkatarrh wurde in sehr elendem Allgemeinzustand mit dem geringen Gewicht von 12 kg eingeliefert. Das Kind war sehr matt, und die Gewebe zeigten große Wasserverluste. 14 Tage lang war keine Besserung zu erreichen. Das Füttern war bei dem eigensinnigen Knaben sehr schwierig. Er erhielt eiweißreiche gemischte Kinderkost. 16 und 10 Einheiten Insulin führten bei der gleichen Kostform in 10 Tagen zu einer Gewichtssteigerung von 1 kg, aber der Appetit des Kindes blieb mangelhaft. Um den Einfluß des Pankreasinkretes zu prüfen, wurde es 6 Tage weggelassen, das Gewicht fiel dabei um 500 g. Mit Insulinzufuhr erfolgte erneute Gewichtszunahme von $1^1/_2$ kg in 3 Wochen, doch der Appetit blieb ebenso wie die Beschaffenheit

Abb. 5.

Abb. 6.

der Stühle recht wechselnd. Das Gesamtbefinden des Patienten war nach der Insulinzeit körperlich und psychisch sehr gebessert.

10. Ein Mädchen im Alter von $3^1/_4$ Jahren (Abb. 5) litt seit dem 2. Lebensjahre an einer Coeliakie. Außerdem zeigte es am Skeletsystem deutliche Symptome einer ausgeheilten Rachitis. Bei Einlieferung in die Klinik befand sich das Kind im bedenklichen Allgemeinzustand. Es hatte täglich 4—6 massige, schaumige, übelriechende Herter-Stühle und war sehr matt und hinfällig. Die kleine Patientin war äußerst eigensinnig, feste Speisen waren ihr nur mit großer Mühe und Geduld beizubringen. Trotz reichlicher Flüssigkeitszufuhr wurden die Wasserverluste der Gewebe immer größer, die Haut ließ sich in Falten abheben. In 10 Tagen nahm das Mädchen bei sorgfältigster Pflege und Behandlung $1^1/_2$ kg ab und wog schließlich mit $3^1/_4$ Jahren nur noch 9,5 kg. In diesen bedrohlichen Tagen wurde mit der Insulinzufuhr in Höhe von 10 und 6 Einheiten täglich be-

gonnen, ohne die als Nahrung gereichte eiweißreiche Kost zu ändern. Der Umschwung trat sofort ein. Das Kind bekam großen Hunger, verlangte sogar nachts zu essen und nahm während der 7wöchigen Insulinkur $3^1/_2$ kg zu. Die Stühle zeigten bald normale Beschaffenheit. Nach Absetzen des Insulins hielt der gute Zustand an, und das Mädchen konnte 3 Monate später mit 14,5 kg Gewicht entlassen werden (Abb. 6).

Betrachten wir die Insulinwirkung in den 5 Fällen von Coeliakie, so gelang es, Anfälle von schwerer Ernährungsstörung durch das Pankreashormon zu beheben, bei denen rein diätetische Maßnahmen versagten. Dabei müssen die behandelten Patienten als besonders schwer gelten, es waren Kinder, die an Hydrolabilität im hohen Maße litten. Noch deutlicher wird die Insulinwirkung, wenn wir die durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme ohne und mit Insulin bei sonst gleichen Bedingungen vergleichen. Die 5 Kinder wurden zusammen 65 Tage nur mit diätetischen Maßnahmen und 197 Tage unter Zuhilfenahme von Insulin behandelt. Während ohne Pankreasinkret der einzelne Patient im Durchschnitt 38 g pro Tag abnahm, wurde mit Insulin eine tägliche Zunahme von 64 g erzielt. Die Insulintherapie brachte keinen Dauererfolg, keine Heilung des intestinalen Infantilismus. Es gelang mit ihr, Perioden von lebensbedrohlicher Insuffizienz der gesamten Verdauungsorgane zu überwinden, einen völlig darniederliegenden Stoffwechsel neu zu beleben und zu aktivieren.

Bei chronischer Unterernährung durch Milieuschäden und konstitutionelle Komponenten.

Es bereitet therapeutisch nicht selten besondere Schwierigkeiten, Kinder in einen guten Allgemeinzustand zu bringen, denen nichts weiter fehlt, als daß sie bedenklich unterernährt und abgemagert sind. Die Ursachen, die zu derartigen Dystrophien führen, sind neben konstitutionellen Faktoren hauptsächlich Milieuschäden. Wir finden einmal neuropathische Kinder überbesorgter Eltern. Oft sind es einzige Kinder, die sehr verwöhnt und verzogen sind, dabei an völliger Appetitlosigkeit leiden. Andererseits sind es Patienten aus ärmstem Milieu, die längere Zeit qualitativ und quantitativ mehr oder weniger unterernährt wurden. Gelingt es, die mangelhafte Eßlust zu überwinden und ihnen ausreichende Nahrungsmengen beizubringen, so kann dennoch, je nach Anlage und den bereits eingetretenen allgemeinen Schädigungen, der Erfolg von Fall zu Fall ein recht wechselnder sein. Bei derartigen Kindern, bei denen reine Ernährungsmaßnahmen versagten, wird es sich empfehlen, eine Insulinkur zu versuchen. Aus einer Gruppe von 8 unterernährten Patienten, die mit Insulin behandelt wurden, wollen wir über 2 Fälle genauer berichten, die den durchschnittlich charakteristischen Verlauf nahmen.

11. Ein 5jähriges Mädchen war einziges Kind und zeigte sich immer appetitlos. In den letzten 8 Tagen vor der Klinikaufnahme lehnte es jede Nahrung ab. Eine bestimmte Ursache für diese Nahrungsverweigerung war nicht zu ermitteln. Die Untersuchung ergab ein mageres Mädchen mit 3 kg Untergewicht, das einen recht intelligenten Eindruck machte. Bis auf deutliche Zeichen einer Neuropathie war kein organischer pathologischer Befund zu erheben. Am 1. Tage gelang es kaum, trotz des Milieuwechsels, das Mädchen zum Essen zu bewegen. Darauf begannen wir mit Insulininjektionen in Höhe von 16 und 10 Einheiten täglich, die in kurzer Zeit großen Hunger erzeugten. Die Gewichtskurve ging steil aufwärts, in 25 Tagen erfolgte eine Zunahme von $2^1/_2$ kg. Dann wurde das Insulin abgesetzt, die gute Nahrungsaufnahme hielt weiter an.

12. Stark unterernährter Knabe wog im Alter von $1^1/_2$ Jahren nur 7,5 kg und war so elend, daß er nicht allein sitzen konnte. Außerdem bestand eine mäßige floride Rachitis. Er wurde mit Morobrei, Vollmilch, Vollmilchbrei und Gemüse ernährt. Bei einem Energiequotienten von 150 und guten Stühlen gelang es in 14 Tagen nicht, eine Zunahme des Körpergewichts zu erzielen, obwohl die mit Vigantollebertran behandelte Rachitis in Heilung begriffen war. Mit Beginn von Insulininjektionen in Höhe von 8 und 6 Einheiten täglich stellte sich bei dem Knaben Hunger ein, bei gleicher Nahrungsmenge und Qualität wie vorher stieg sein Gewicht in 4 Wochen um 1,3 kg. Das Kind erholte sich ausgezeichnet, es konnte bald sitzen und stehen. Ohne Insulin besserte sich der Ernährungszustand weiterhin rasch.

Bei 5 von 8 Kindern erfolgte rasche Erholung des Ernährungszustandes, und sie war wohl sicher auf die Insulinwirkung zu beziehen, während in 2 Fällen sie nicht überzeugen konnte. Besonders bei einem Patienten brachte die Ernährungstherapie mit Insulin keine besseren Ergebnisse als ohne Pankreasinkret. Allerdings war dieses Kind, das im Alter von 5 Jahren nur 8,9 kg wog, derart schwer dystrophisch und geschädigt, daß eine rasche Erholung kaum zu erwarten war. Errechnen wir die durchschnittlichen täglichen Gewichtszunahmen dieser 8 Patienten ohne und mit Insulin, so finden wir in 94 Behandlungstagen mit reinen Diätmaßnahmen eine Zunahme von 20 g pro Tag, während in 294 Insulintagen das einzelne Kind 60 g täglich im Durchschnitt zunahm. Auch bei dieser Patientengruppe war in der Mehrzahl der Fälle das Insulin therapeutisch eine gute Hilfe.

Bei Dystrophien jenseits des Säuglingsalters, die sekundär durch organische Erkrankungen hervorgerufen wurden.

Die Zahl der uns zur Verfügung stehenden Medikamente, die therapeutisch allein wirkend bestimmte Erkrankungen zuverlässig heilen, ist recht klein. Leider müssen wir uns meistens damit begnügen, den erkrankten Organismus in seinem Abwehrkampf durch allgemeine Maßnahmen zu unterstützen, da uns streng spezifisch wirkende Mittel fehlen.

In dem großen Gebiet der unspezifischen Therapie nehmen Diätmaßnahmen eine wichtige Stellung ein. Besonders bei Erkrankungen mit längerem Verlauf ist die Erhaltung eines guten Ernährungszustandes

häufig von entscheidender Bedeutung für die Heilung. Die Patienten sind oft appetitlos, manche Kinder verweigern einfach jede Nahrung, kaum mit Gewalt ist ihnen eine Mindestcalorienzahl beizubringen. Hält eine solche Unterernährung längere Zeit an, dann entwickelt sich allmählich in allen Organen ein Erschöpfungszustand, und die allgemeine Widerstandskraft des Körpers sinkt. Wir müssen nach Möglichkeit versuchen, den Ernährungsstoffwechsel auf ausreichender Höhe zu erhalten. Die äußeren und inneren Widerstände, die einer normalen Nahrungszufuhr und Verwertung entgegenstehen, werden wir versuchen zu überwinden. Hierbei kann das Insulin mit seiner den Gesamtstoffwechsel aktivierenden Wirkung gute Dienste leisten.

Wir verwendeten das Pankreashormon zur Behandlung verschiedenster Erkrankungen, bei denen es zur Heilung notwendig war, den mangelhaften Allgemeinzustand zu heben. Diese Kinder erhielten wiederum 2 Insulininjektionen täglich. Die Tagesdosen schwankten zwischen 1—3 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht. Die Nahrung bestand in einer obst- und gemüsereichen gemischten Kost und wurde gewöhnlich in 5 Mahlzeiten gereicht. Die Insulinzufuhr erfolgte $^1/_2$ Stunde vor der Morgen- und Abendmahlzeit.

Anschließend berichten wir über die Insulinbehandlung von 22 zum großen Teil schwerkranken Kindern. Der Verlauf von 7 Fällen soll näher beschrieben werden.

13. Ein Knabe im Alter von $2^3/_4$ Jahren (Abb. 7) zeigte schwere Unterernährung; er wog 10,7 kg, an Hand- und Fußrücken waren Hungerödeme vorhanden. Außerdem bestand eine chronische Colicystitis und eine sekundäre Anämie (40% Hämoglobin und 2,2 Millionen Erythrocyten, 6500 Leukocyten, buntes Blutbild). Zur Bekämpfung der Anämie wurden täglich 2 Kinderlöffel Hepatrat und 0,1 Arsen-Feometten gereicht. Auf eine medikamentöse Cystitistherapie wurde verzichtet, die Ernährung erfolgte durch eine vitaminreiche, konzentrierte gemischte Kost. In der 1. Woche mußte der Knabe ziemlich mühsam gefüttert werden, die tägliche Nahrungsmenge schwankte zwischen 800 und 1000 g; die Stühle waren dabei normal. In diesen 8 Tagen sank das Gewicht weiter und erreichte seinen Tiefstand mit 9,6 kg. Der Allgemeinzustand des Kindes war bedrohlich. Zu diesem Termin wurde mit Insulininjektionen begonnen, 10 und 6 Einheiten täglich; Anämietherapie und Kostform blieben unverändert. Am 2. Insulintag setzte lebhafte Eßlust ein, die sich bald zu einem Heißhunger steigerte. Der Knabe wollte Tag und Nacht essen. Die Nahrungsmenge erhöhte sich durchschnittlich auf 2000 g täglich, an manchen Tagen erreichte sie fast 3000 g! Nach 20 Tagen wurde das Insulin abgesetzt, in diesem Zeitraum stieg das Gewicht um 3,2 kg. Die lebhafte Zunahme und die rasche Besserung des Gesamtbefindens hielt weiterhin an. Nach einer Behandlungsdauer von 2 Monaten wog der Knabe 14,9 kg und befand sich im besten Allgemeinzustand (Abb. 8). Die Anämie war geheilt (70 Hämoglobin, 4 Millionen Erythrocyten), und auch die Cystitis war ohne besondere Therapie fast geschwunden.

14. Wegen schwerer Colicystitis und einer gewissen Verdauungsinsuffizienz, die in recht wechselnder Stuhlbeschaffenheit sich äußerte, gelangte ein 3jähriger Knabe zur Aufnahme. Bei ihm bestand außerdem eine sekundäre Anämie von

42% Hämoglobin bei 4,1 Millionen Erythrocyten. Die Temperaturen schwankten unregelmäßig bis 39°. In den ersten 14 Tagen kam es zu einem Gewichtssturz von 12 auf 10,5 kg. Das Kind war vollkommen appetitlos, die Nahrungszufuhr verursachte große Mühe und war ungenügend. Auf 20 und 12 Einheiten Insulin begann der Junge gut zu essen und nahm stetig an Gewicht zu. Die Cystitis besserte sich in dieser Zeit kaum, sie wurde mit Salol und Acidol behandelt. Nach Erholung des Allgemeinbefindens wurde nach 2 Monaten das Pankreashormon abgesetzt, das Gewicht hatte wieder 12 kg erreicht. Die Anämie blieb durch das Insulin unbeeinflußt, auf Leber- und Eisengaben besserte sie sich rasch. Die

Abb. 7.

Abb. 8.

Eßlust blieb nunmehr befriedigend, und die Heilung machte bald gute Fortschritte. Nach 3 Monaten konnte der Knabe mit sehr gebessertem Urinbefund in gutem Zustand entlassen werden.

15. 5jähriger Knabe, der an schwersten Erscheinungen eines Morbus maculosus Werlhofii litt, wurde im lebensbedrohlichen Zustand stark ausgeblutet und ausgetrocknet in die Klinik eingeliefert. Das Blut zeigte folgenden Befund: Hb. 18, Erythrocyten 2000000, Leukocyten 12000, Differenzierungsbild: 0 0/0 2 4 67/26 1/100 = 73%. Starke Anisocytose, Poikilocytose, geringe Polychromasie. 5 Normoblasten, Blutungszeit 25 Minuten, Gerinnungszeit 5 Minuten, Blutplättchen 6000 im Kubikmillimeter. Blutkörperchensenkungsreaktion (*Westergreen*) 45 mm in der Stunde. Dabei bestand 40° Fieber, die Haut war trocken und in Falten abhebbar. Um den völlig darniederliegenden Wasserhaushalt zu beleben, wurde

sofort ein Insulinversuch unternommen. Auf 16 und 10 Einheiten täglich bekam der Knabe Durst, die zugeführte Flüssigkeit wurde resorbiert, das Gewicht stieg in 5 Tagen um 1 kg, und die Temperatur sank gleichzeitig auf 38°, um bald ganz zu verschwinden. Vom 6. Tage ab wurden 3mal 1 Kinderlöffel Hepatrat und 0,1 Feomettae täglich gereicht. Der Knabe bekam großen Hunger, in raschem Tempo erholte er sich. Bereits nach 12 Tagen konnte das Insulin abgesetzt werden. Nach 6 Wochen befand sich das Kind in gutem Allgemeinzustand, hatte 60% Hämoglobin und 3,5 Millionen Erythrocyten. Die Hautblutungen hatten sich zurückgebildet und neue waren nicht aufgetreten. Die schlagartig auf den erschöpften Stoffwechsel belebend einsetzende Insulinwirkung war um so bemerkenswerter, da bei dem Patienten vor der Einlieferung in die Klinik eine Bluttransfusion ohne jeden Effekt blieb, obwohl sie bei dieser Erkrankung mit die sicherste Therapie darstellt.

16. Knabe im Alter von $3^1/_2$ Jahren litt an einer Infektion durch Bacillus abortus Bang, die unter dem Bilde einer klinischen Ruhr verlief. Er hatte zahlreiche dünne, schleimige, blutige Stühle, war sehr matt, hinfällig und appetitlos. Die Temperatur schwankte um 38°. Ein Versuch mit roher Apfel- und Bananendiät scheiterte, da dem Kinde diese Nahrung einfach nicht beizubringen war. Es bekam dann Tee, Reisschleim, Kakao, Quark und nahm auch hiervon nur geringe Mengen. Die Stühle blieben unverändert schlecht und zahlreich. Das Gewicht sank in der 1. Woche von 15 auf 14,2 kg. Der Knabe bekam nunmehr 2 Insulininjektionen täglich in Dosen von 10 und 6 Einheiten. 4 Tage später begann der Darm wieder normal zu arbeiten, das Gewicht stieg an, die Stühle wurden gut und der Patient erholte sich rasch. Nach 15 Tagen Insulinzufuhr wog er 16,2 kg und zeigte guten Allgemeintustand.

17. Ein Knabe im Alter von 1 Jahr, der seit 4 Monaten mit zeitweise hohem Fieber erkrankt war, wurde in sehr bedenklichem Allgemeinzustand eingeliefert. Das Kind war mit einem Körpergewicht von 5,3 kg fast zum Skelet abgemagert. Es bestand ein Empyem der linken Pleura, das Röntgenbild zeigte eine dichte Verschattung der ganzen linken Seite, die Spitze war frei (Abb. 9). Die Fieberkurve verlief sehr unregelmäßig, die Temperaturzacken schwankten zwischen 37 und 39°. Es galt zunächst, den elenden Ernährungszustand zu heben. Um eine rasche Besserung zu erreichen, bekam das Kind eine möglichst konzentrierte Nahrung. Sie bestand aus Vollmilch mit 2% Mondamin und 6% Zucker, Morosuppe, Vollmilchbrei und Gemüse. Die Gewichtskurve stieg in den ersten Tagen der Behandlung befriedigend an, um bald unregelmäßig auf- und abwärts zu laufen. Das Kind war sehr appetitlos und mußte mit viel Geduld gefüttert werden. In $2^1{}_2$ Monaten wurde nur eine Zunahme von 600 g erreicht. In dieser Zeit konnten durch 2 Pleurapunktionen 120 und 30 ccm dicker rahmiger Eiter mit ahämolytischen Streptokokken entleert werden. Auf eine Insulinzufuhr von 4 und 4 Einheiten täglich begann das Kind sehr gut zu essen, und das Gewicht stieg rasch an. Diese günstige Erholung wurde auch nicht aufgehalten durch die Komplikation einer Otitis media, die mit neuem höherem Fieber einherging. In 5 Wochen nahm der Patient mit Insulin 1,9 kg zu. Nach Absetzen des Inselinkretes hielt die Zunahme und Eßlust an. Der Lungenbefund schwand fast vollkommen (Abb. 10). Das Kind konnte bald in gutem Zustand geheilt entlassen werden.

18. Sehr verwahrlostes Mädchen, das an einer chronischen Gonorrhöe litt, wog im Alter von $10^1/_2$ Jahren nur 21 kg (7 kg Untergewicht). Neben der spezifischen Lokalbehandlung sollte der schlechte Ernährungszustand behoben werden. Bei einer konzentrierten wohlschmeckenden gemischten Kost war in den ersten 10 Tagen die Nahrungsaufnahme unbefriedigend, und die Patientin nahm $^1/_2$ kg ab. Auf 16 und 10 Einheiten Insulin täglich setzte sofort große Eßlust ein, und

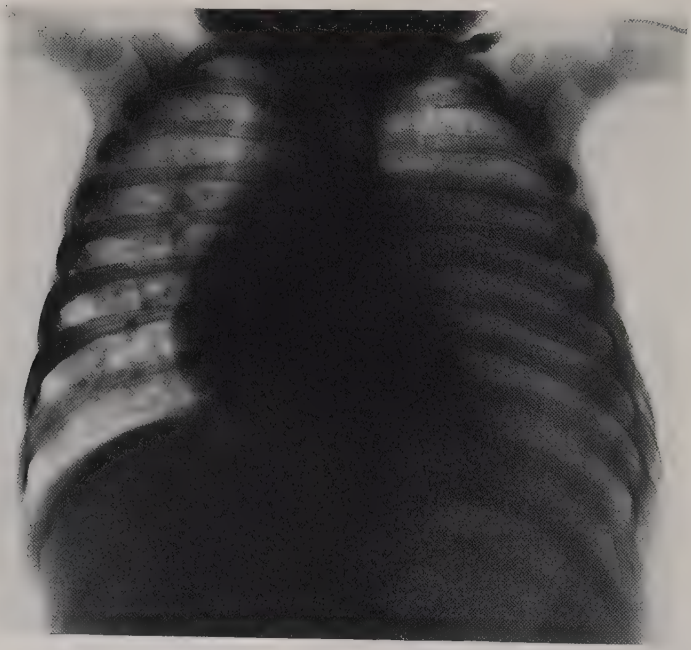


Abb. 9.

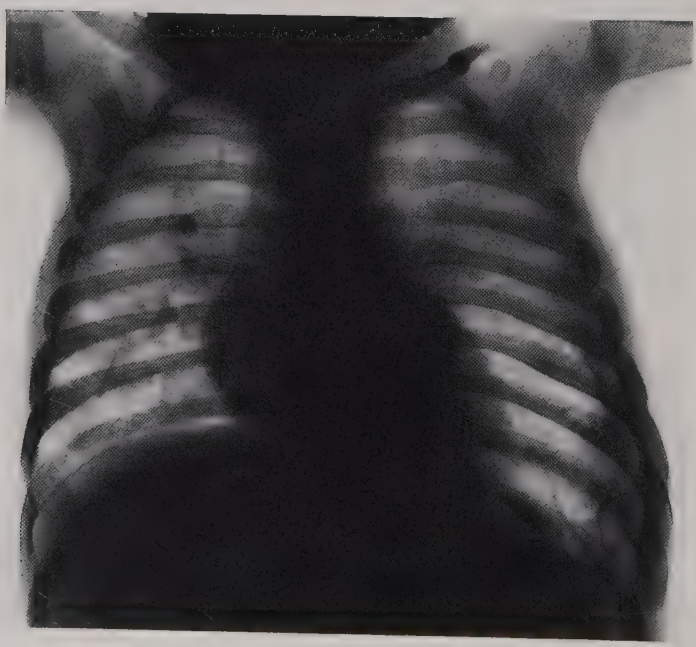


Abb. 10.

das Gewicht nahm rasch zu. In 5 Wochen konnte eine Zunahme von 3,7 kg erzielt werden. Die günstige Rückwirkung der körperlichen Erholung auf den psychischen Zustand des Kindes war auffallend.

19. Ein $4^1/_2$jähriges Mädchen wurde mit Peritonitis tuberkulosa von einem Krankenhaus als unheilbar entlassen und gelangte darauf in unserer Klinik zur Aufnahme. Es befand sich in einem bedauernswerten Zustand und war bis zum Skelet abgemagert (Gewicht 11,5 kg, Abb. 11). Das Kind war völlig appetitlos und hatte Temperaturen bis 40°. Es war eine sekundäre Anämie mit 25% Hämoglobin und 1000000 Erythrocyten, 5000 Leukocyten vorhanden. Der Darm zeigte eine gewisse Verdauungsinsuffizienz, die Anzahl der Stühle war vermehrt und ihre Beschaffenheit wechselte, zeitweise waren sie dünn oder schaumig. Das Kind

Abb. 11.

Abb. 12.

bekam eine vitaminreiche gemischte Kost und wurde mit großer Geduld gefüttert. Zur Bekämpfung der Anämie erhielt die Patientin eine Bluttransfusion von 130 ccm und anschließend 0,1 Feomettae und 0,25 Spirocid. Bei diesen Maßnahmen und sorgfältigster Pflege wurde in 4 Wochen keine Besserung erzielt. Das Fieber blieb unverändert hoch, das Gewicht sank auf 9,75 kg, der Blutbefund zeigte keine genügende Erholung (25% Hb, 1,5 Millionen Erythrocyten). Zu diesem Zeitpunkte wurde mit Insulininjektionen in Höhe von 32 und 20 Einheiten täglich begonnen, die später auf 20 und 12 Einheiten ermäßigt wurden. Alle Pflege- und Ernährungsbedingungen blieben dieselben. An anderen Medikamenten wurde nur 0,1 Feomettae täglich gereicht. Das Mädchen bekam jetzt Eßlust, die sich bald zu Heißhunger steigerte. Die Gewichtskurve lief steil aufwärts. Am Ende der 32tägigen Insulinkur wurden die Temperaturen normal, der Blutbefund war auf 52% Hb. und 2,5 Millionen Erythrocyten gestiegen. Das Kind hatte in dieser kurzen Zeit 4,5 kg zugenommen. Auch ohne Insulin machte nunmehr die weitere Erholung

rasche Fortschritte, bereits 6 Wochen später konnte das Mädchen vollkommen geheilt im besten Allgemeinzustand (Abb. 12) entlassen werden.

Von diesen 22 mit Insulin behandelten Patienten müssen wir in 3 Fällen von einem Mißerfolg sprechen. Ihnen stehen aber in weit größerer Zahl Krankheitsverläufe gegenüber, bei denen die günstige Insulinwirkung sehr überzeugend war. Besonders bemerkenswert und lehrreich ist Fall 19. Diese kleine Patientin befand sich in einem derart jammervollen Zustand, daß man beim Vergleich ihrer Photographien vor und nach der Insulinbehandlung daran zweifeln kann, ob es sich wirklich um dasselbe Kind handelt. Das Pankreashormon wirkte hier sicher lebensrettend bei einer schwersten nichtdiabetischen Erkrankung. Errechnen wir von diesen 22 Patienten die durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme, so finden wir in 505 Behandlungstagen ohne Insulin eine Tages*abnahme* von **10** g, während mit Insulin in 621 Tagen das einzelne Kind täglich **70** g zunahm.

Literaturverzeichnis.

[1] *Adlersberg, O.*, u. *A. Perutz*, Dtsch. med. Wschr. **1930**, 1905. — [2] *Andowa, A.*, u. *R. Wagner*, Klin. Wschr. **1924**, 231. — [3] *Andersen, M. D.*, u. *H. B. Andersen*, Erg. Physiol. **29**, 30; Ref. Zbl. Kinderheilk. **23**, 739 (1929). — [4] *Arizita, Anibal*, Rev. chil. Pediatr. **2**, 128 (1931); Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 670. — [5] *Aschner, B.*, Berl. klin. Wschr. **1916**, 772. — [6] *Bissinger, Lesser, Zipf*, Klin. Wschr. **1923**, 2233. — [7] *Bollinger, Adolf*, Z. exper. Med. **59**, 717 (1928). — [8] *Brugsch*, Dtsch. med. Wschr. **1924**, 491. — [9] *Brugsch, Heinrich*, u. *Hans Forsters*, Naunyn-Schmiedebergs Arch. **148**, 295 (1930). — [10] *Bürger, M.*, u. *H. Kramer*, Z. exper. Med. **61**, 449 (1928). — [11] *Bürger, M.*, u. *H. Kramer*, Z. exper. Med. **69**, 57 (1929). — [12] *Bürger, Max*, Klin. Wschr. **1930**, 104. — [13] *Bürger, Max*, Klin. Wschr. **1931**, 351. — [14] *Bürger, M.*, u. *H. Kramer*, Z. exper. Med. **67**, 441. — [15] *Camner, Mihail*, Bull. Soc. Pédiatr. Jasi **1**, 21 (1930); Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 601. — [16] *Cario, R.*, Klin. Wschr. **1930**, 1623. — [17] *Careddu, G.*, u. *L. Gina*, Riv. Clin. pediatr. **28**, 487 (1930); Ref. Zbl. Kinderheilk. **24**, 546. — [18] *Cobet, R.*, u. *M. Nothmann*, Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1927**, 196. — [19] *Dietrich, S.*, u. *O. Loewi*, Klin. Wschr. **7**, 629 (1928). — [20] *Dobreff, Meinko*, Arch. Verdgskrkh. **50**, 157 (1931). — [21] *Ehrismann, O.*, Naunyn-Schmiedebergs Arch. **121**, 299 (1927). — [22] *Elias, H.*, u. *E. Violin*, Z. exper. Med. **59**, 61 (1928). — [23] *Falta, W.*, Ther. Gegenw. **69**, 97 (1928). — [24] *Falta, W.*, Wien. klin. Wschr. **1928**, Nr 8. — [25] *Falta, W.*, u. *F. Högler*, Klin. Wschr. **1929**, 1895. — [26] *Falta, W.*, Wien. klin. Wschr. **1930**, 289. — [27] *Forsgren, Erik*, Klin. Wschr. **1929**, 1110. — [28] *Gaschler, Adolf*, Fortschr. Ther. **4**, 384 (1928). — [29] *Gigon, A.*, u. *H. Staub*, Klin. Wschr. **1923**, 1670. — [30] *Grafe, E.*, u. *F. Meythaler*, Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1927**, 182, 223. — [31] *Greif*, Klin. Wschr. **1931**, 1855. — [32] *Großfeld, H.*, Z. Tbk. **47**, 389 (1927). — [33] *Högler, F.*, Klin. Wschr. **1929**, 205. — [34] *Forsters, Hans*, Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1930**, 108. — [35] *Issekutz*, Biochem. Z. **147**, 264 (1924). — [36] *Katsu, J.*, Jap. J. Obstetr. **13**, 567 (1930); Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 412. — [37] *Klein, O.*, u. *H. Holzer*, Z. klin. Med. **106**, 360 (1927). — [38] *Knake, Else*, Z. Kinderheilk. **47**, 502 (1923). — [39] *Koranyi, A. v.*, Dtsch. med. Wschr. **1930**, 1683. — [40] *Koref* u. *Mautner*, Arch. f. exper. Path. **1926**, 113. — [41] *Kotschneff, Nina*, Z. exper. Med. **75**, 654 (1931). — [42] *Krause, F.*, Klin. Wschr. **1930**, 2346. — [43] *Krogh, A.*, Dtsch. med. Wschr. **1923**, 1321. — [44] *Kugelmann, B.*, Klin. Wschr. **1931**, 58. — [45] *Kürti* u. *G. György*, Klin. Wschr. **6**, 1426 (1927). — [46] *Josephs, Hugh*, Amer. J. Dis. Childr. **38**, 746 (1929); Ref. Zbl. inn. Med. **60**, 375. — [47] *Lesser, E. J.*, Die innere Sekretion des Pankreas. Jena 1924. — [48] *Lesser*, Naunyn-Schmiedebergs Arch. **128**, 24 (1928). — [49] *Levai, Michael*, Med. Klin. **1930**, 313. — [50] *Loewi, O.*, Klin. Wschr. **6**, 2169 (1927). — [51] *Mann, F. C.*, u. *T. B. Magath*, Arch. int. Med.

31, 797 (1923). — [52] *Mann, F. C.*, Erg. Physiol. **24**, 379 (1925). — [53] *Macleod, S.S.R.*, Kohlehydratstoffwechsel und Insulin. Berlin: Julius Springer 1927. — [54] *Maly, G.*, Med. Klin. **24**, 705 (1928). — [55] *Mascher, Willi*, Sv. Läkartidn. **1929 II**, 1334; Ref. Zbl. inn. Med. **57**, 222. — [56] *Melzer*, Dtsch. med. Wschr. **1929**, 1806. — [57] *Meyer, Peter*, Klin. Wschr. **1930**, 1578. — [58] *Meyer, W., H. Seckel, A. Kallner*, Z. klin. Med. **105**, 552 (1927). — [59] *Meyerhof, O.*, Pflügers Arch. **185**, 25 (1920). — [60] *Miraglia, Michele*, Pediatria Riv. **37**, 791 (1929); Ref. Zbl. Kinderheilk. **23**, 673. — [61] *Paschkis, Karl*, Klin. Wschr. **1929**, 1293. — [62] *Pikard, Hugo*, Dtsch. med. Wschr. **53**, 1086 (1927). — [63] *Poll, Heinrich*, Anat. Anz. **71**, Erg.-H., 179 (1931). — [64] *Pollak, L.*, Die Theorie des Diabetes mellitus im Lichte der Insulinforschung. Beiheft z. Wien. klin. Wschr. **39**, H. 17. — [65] *Priesel, R.*, u. *R. Wagner*, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung im Kindesalter. Leipzig 1932. — [66] *Richter, Paul Friedrich*, Ther. Gegenw. **68**, 10 (1927). — [67] *Roi, G.*, Clin. pediatr. **10**, 665 (1928); Ref. Zbl. Kinderheilk. **22**, 835. — [68] *Rumpf*, Jb. Kinderheilk. **1924**, 317. — [69] *Jakurai*, Jap. J. med. Sci., Trans. **50**, 218; Ref. Zbl. inn. Med. — [70] *Salomonson, Leif*, Amer. J. Dis. Childr. **40**, 718 (1930); Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 38. — [71] *Schiff, E.*, u. *W. Bayer*, Jb. Kinderheilk. **113**, 321 (1926); **114**, 42 (1926). — [72] *Schiff, E.*, Mschr. Kinderheilk. **42**, 429 (1929). — [73] *Schiff, E., H. Eliasberg* u. *A. Mazzeo*, Jb. Kinderheilk. **1930**, 209. — [74] *Schmidt, A. A.*, Naunyn-Schmiedebergs Arch. **153**, 73 (1930). — [75] *Schmidt, A. A.*, Z. exper. Med. **73**, 599 (1930). — [76] *Schmidt, A.A.*, Klin. Wschr. **1930**, 1021. — [77] *Seelig, S.*, Z. exper. Med. **1931**, 796. — [78] *Simon, Hans*, Dtsch. med. Wschr. **53**, 1694 (1927). — [79] *Stamm, Ernst*, Arch. Verdgskrkh. **48**, 104 (1930). — [80] *Stasiak, Arenka*, Biochem. Z. **188**, 24 (1927). — [81] *Thannhauser, S. J.*, Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. München 1929. — [82] *Trendelenburg* u. *Fleischhauer*, Z. exper. Med. **1**, 369 (1913). — [83] *Vogt, E.*, Klin. Wschr. **7**, 1460. — [84] *Vogt, E.*, Fortschr. Röntgenstr. **36**, Kongreßheft (1927). — [85] *Vogt, E.*, Beih. z. Med. Klin. **23**, 169 (1927). — [86] *Wertheimer*, Med. Klin. **1927**, Nr 19. — [87] *Wichel, Paul*, Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1930**, 109. — [88] *Wiechmann*, Dtsch. Arch. klin. Med. **1926**, 150. — [89] *Wiechmann, Ernst*, u. *Wilh. Gatzweiler*, Dtsch. Arch. klin. Med. **157**, 208 (1927). — [90] *Wiechmann, Ernst*, Münch. med. Wschr. **74**, 1447 u. 2207 (1927). — [91] *Wiechmann, Ernst*, Klin. Wschr. **1931**, 529. — [92] *Wilder, M. Russel, N. Frank, Allan, M. H. Power* and *H. E. Robertson*, J. amer. med. Assoc. **89**, Nr 5, 348; Ref. Zbl. inn. Med. **48**, 333. — [93] *Wilson, James R., Z. Samuel, Levine* u. *Gertrude Gottschall*, Amer. J. Dis. Childr. **36**, 470 (1928); Ref. Zbl. Kinderheilk. **22**, 699. — [94] *Budde, Ottilie*, Z. Kinderheilk. **45**, 303 (1928).

Königsberg i. Pr., Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Graz. — Vorstand: Professor Dr. *A. Reuss*.)

Coli- und Paracolibefunde im Magen und Stuhl bei darmgesunden und darmkranken Säuglingen.

Von
Dr. **Eugen Deák.**

(*Eingegangen am 18. April 1933.*)

Durch die interessanten Arbeiten *Moros* über die Bakterienflora im Magen- und Darminhalt gesunder und darmkranker Säuglinge wurde die Aufmerksamkeit vieler Kinderärzte neuerlich auf diesen Gegenstand gelenkt. *Moro* konnte auf Grund von Leichenuntersuchungen feststellen, daß der Magen und die oberen Darmabschnitte bei gesunden Säuglingen keimfrei sind, dagegen bei Darmstörungen eine reichliche Darmflora enthalten, und zwar hauptsächlich Colibakterien.

Moros Befunde haben *Bessau* und *Bossert* durch an Lebenden ausgeführte Untersuchungen bestätigt. Sie untersuchten durch Aushebung steril gewonnenen Magen- und Darminhalt und gelangten zu dem Ergebnis, daß spärliches Auftreten von Bakterien der Coli-lactis-aerogenes-Gruppe im Magen und Duodenum an der Grenze des Pathologischen liege und Dyspepsiegefahr bedeute. Colibesiedlung des Magens fanden sie ganz besonders bei Säuglingen, die eine Darmstörung überstanden hatten; sie bezeichnen diese Phase als „subdyspeptisches Stadium". Bei Säuglingen mit Dyspepsie waren im Magen und oberen Darmabschnitt ständig reichlich Colibacillen vorhanden. Das Vorkommen von Enterokokken und einzelnen Hefen, Sarcinen, Staphylokokken und anderen Keimen entspricht der Norm.

Nach *Scheer* findet sich eine Colibesiedlung des Magens nur dann, wenn auch im Duodenum Colibacillen vorhanden sind, da die Infektion des Magens vom Darm aus erfolgt. Die Colibacillen können jedoch nur bei niedrigem Säuregehalt des Mageninhalts zur Entwicklung gelangen. Unter normalen Verhältnissen steigt der Säuregehalt des Mageninhalts nach der Nahrungsaufnahme an und erreicht nach 3 bis 4 Stunden Werte, bei welchen die Colibacillen abgetötet werden. Bei höheren Säurewerten ist der Mageninhalt auch dann steril, wenn sie im Duodenum reichlich vorhanden sind. Bemerkenswert ist, daß *Scheer* auch bei schweren Dyspepsien, ja selbst alimentären Intoxikationen

auffallend hohe Säurewerte des Mageninhaltes feststellen konnte. Dementsprechend fand er bei 5 schweren Intoxikationen nur im Duodenum Coli. Bei darmgesunden Säuglingen waren im Magen und Duodenum kulturell keine Bakterien oder Enterokokken nachweisbar.

Im Gegensatz zu diesen Befunden konnten *Bessau*, *Rosenbaum* und *Leichtentritt* bei schwerer Intoxikation im Mageninhalt bei zwei Drittel der Fälle im Duodenuminhalt ständig Colibakterien nachweisen. — *Kramár* stellte sowohl bei parenteraler Dyspepsie als auch bei parenteraler Infektion mit guten Stühlen eine Coliascension in den Magen fest und beobachtete das Verschwinden der Colibacillen erst während der Rekonvaleszenz. Bei einigen Dyspepsien fand er bei wiederholter Untersuchung keine Colibacillen im Magen. — Nach *Grävinghoff* sowie *Plonsker* und *Rosenbaum* finden sich bei der überwiegenden Zahl von Dyspepsien sogar bei hohem Säuregrad im Magen die Keime der Coli-lactis-aerogenes-Gruppe; dagegen ist der Magen bei gut gedeihenden Säuglingen frei von Coli.

Ich untersuchte bei 28 darmgesunden und 38 darmkranken Säuglingen den Mageninhalt gleichzeitig mit dem Stuhl. Die Magenaushebung wurde 3 Stunden nach der Nahrungsaufnahme vorgenommen. Von dem so gewonnenen Mageninhalt wurden Endo-, Drigalski- und Agarplatten ausgestrichen und Bouillon beimpft. Der Stuhl wurde ebenfalls auf Endo- und Drigalskiplatten ausgestrichen[1].

Ich gruppiere mein untersuchtes Material der Darmstörung je nach dem Grad der Durchfallstörung in leichte, parenterale, schwere und rezidivierende Dyspepsie und Intoxikation. Meine Untersuchungsergebnisse habe ich in Tabellenform aufgestellt.

Tabelle 1. Darmgesunde Säuglinge.

Name	Alter	Datum des Untersuchungstages	Stuhl		Mageninhalt	Bemerkung
			Beschaffenheit	Bakt.-Befund		
H. S. 1460/32	6 Mon.	1. XII. 1932	2 geformt	Coli	Hefe u. Strept.	Hydrocephalus
E. E. 91/33	8 Tag.	12. I. 1933	2 weich	„	Strept.	Frühgeburt
G. H. 1415/32	7 Mon.	6. XII. 1932	1 geformt	„	steril	Ammenkind
A. S. 1470/32	3 „	15. XII. 1932	3 weich	„	Strept.	Dystrophie
F. B. 1500/32	10 „	3. XII. 1932	1 geformt	„	Strept.	Sgl. Tbc.

[1] Die bakteriologische Untersuchung wurde zum Teil im Hygienischen Universitäts-Institut ausgeführt, wofür ich an dieser Stelle Herrn Prof. *W. Prausnitz* bestens danke.

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Lfd. Nr.	Name	Alter	Datum des Untersuchungstages	Stuhl		Mageninhalt	Bemerkung
				Beschaffenheit	Bakt.-Befund		
6	A. G. 108/33	9 Mon.	13. I. 1933	1 geformt	Coli	„	Otitis med.
7	J. L. 1184/32	1½ „	14. XI. 1932	1 weich	„	„	Chron. Bronch
8	F. St. 1378/32	10 „	30. XI. 1932	1 geformt	„	steril	Chron. Otitis
9	M. G. 1286/32	9 „	17. XI. 1932	2 weich	„	„	Atrophie
10	H. St. 1383/32	10 „	17. XI. 1932	2 weich	„	Strept.	Impetigo, Ne phritis hae
11	A. St. 807/32	10 „	29. XI. 1932	1 weich	„	Sarcine	Sgl. Tbc.
12	A. Z. 1162/32	6 „	17. XI. 1932	2 geformt	„	Strept. Sarcine	Sgl. Tbc.
13	F. B. 1324/32	4 „	3. XII. 1932	1 weich	„	steril	Ammenkinc
14	H. B. 1137/32	4 „	2. XII. 1932	1 weich	„	Strept. Sarcine	Ammenkinc
15	S. J. 1177/32	3 „	2. XII. 1932	4 weich	„	Strept.	Ammenkinc
16	E. F. 113/33	10 „	16. I. 1933	1 weich	„	steril	Balanitis,, Ot
17	H. K. 1063/32	6 „	20. XI. 1932	1 weich	„	„	Meningitis ser
18	K. Sch. 1097/32	6 „	28. VIII. 1932	2 weich	„	Strept.	Furunkulos
19	M. H. 93/33	1½ „	14. I. 1933	3 weich	„	Strept., Staphyloc. alb.	Stillschwierigk
20	R. K. 1310/32	3 „	30. XI. 1932	2 weich	„	steril	Furunkulos
21	E. B. 1094/32	6 „	2. IX. 1932	2 weich	„	„	Furunkul., leic Dyspeps. v. 10
22	H. T. 993/32	8 „	25. VIII. 1932	3 weich	„	Strept. Staph. albus	Dystr. v. 4. W Dyspepsie
23	E. St. 1104/32	8½ „	29. VIII. 1932	1 weich	„	Strept. Sarcine	Furunkulos
24	Ch. L. 1116/32	8 „	1. IX. 1932	1 weich	„	Strept., Hefe	Ruminatio
25	J. Sch. 1347/32	8 „	25. XI. 1932	3 weich	„	Strept. Sarcine	Otitis med.
26	Th. U. 1045/32	11 „	15. VIII. 1932	1 weich	„	steril	Pyurie, Ikt
27	H. S. 134/33	4 „	17. I. 1933	3 weich	„	„	Furunkulos
28	J. L. 1076/32	4 „	2. XII. 1932	3 weich	„	Strept.	Ammenkinc

Von den 28 untersuchten Säuglingen im Alter von 8 Tagen bis 10 Monaten waren 5 gesunde Ammenkinder, die übrigen hatten irgendeine parenterale Infektion. Die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen des Mageninhaltes waren folgende: Streptokokken 9, Sarcine 1, Streptokokken + Sarcine 4, Streptokokken + weiße Staphylokokken 2, Streptokokken + Hefe 2, steril 10.

Damit kann ich die Ansichten von *Bessau* und *Bossert* bestätigen, daß bei gesunden Säuglingen im Magen keine Colibacillen zu finden sind, sondern die erwähnten nichtpathogenen Keime. — Die Stuhlbeschaffenheit war bei allen 28 Fällen von der Norm nicht abweichend, weich oder geformt; bakteriologisch zeigte sich die übliche Darmflora, nämlich vorwiegend Coli.

Fall 21 und 22 hatten vor kurzer Zeit eine Dyspepsie, vor 10 Tagen bzw. 4 Wochen. Ich fand *kein* Coli im Magen. Diese Befunde wider-

Tabelle 2. Leichte Dyspepsie.

Name Alter	Tag der Untersuchung	Stuhl			Mageninhalt			Bemerkungen
		Beschaffenheit	Bakt.-Bef. Coli	Bakt.-Bef. Paracoli	Coli	Paracoli	übrig. Bakt.	
A. S.	3. XII. 1932	6 flüssig	+	—	+	—	Strept.	Ektopia vesic. Während
1502/32	6. XII. 1932	5 flüssig, schleimig	+	—	+	—	„	d. Spitalaufenthalt
3 Tage								Gewichtsstillst. Fri-
	9. XII. 1932	3 weich schleimig	+	—	+	—	—	sches Aussehen Am 10. XII. auf Wunsch d. Eltern entlassen.
R. H.	3. XII. 1932	4 weich, schleimig	+	—	+	—	—	Guter Appetit.
1504/32								
3 Mon.	10. XII. 1932	4 desgl.	+	—	+	—	Strept.	Leichte Abnahme. Öfter Erbrechen.
	12. XII. 1932	4 desgl.	+	—	+	—	Strept.	Leichte Abn., a. 13. XII. geg. Revers entlassen.
M. St.	9. XII. 1932	2 flüssig	+	—	+	—	—	Mongoloid, schlecht. Ap-
1521/32								petit, Erbrechen.
7 Woch.	11. XII. 1932	5 flüssig, schleimig	+	—	+	—	—	Zustand unveränd. Gewichtsstillstand.
	14. XII. 1932	5 desgl.	+	—	+	—	—	Leichte Abn. Am 17. XII. gegen Revers entlass.
								Atrophie. 4. I. 1932 Auf-
L. D.	17. I. 1933	2 weich, schleimig	+	—	+	—	Strept.	nahme. Leichte Abn.,
94/33								Erbrechen.
4 Woch.	24. I. 1933	4 desgl.	+	—	+	—	„	Frisches Ausseh., Zun.
	27. I. 1933	2 weich, 1 schleimig	+	—	—	—	„	Leichte Zunahme.
	2. II. 1933	1 weich, 1 schleimig	+	—	—	—	„	Gutes Befinden, Zunahme.
	16. II. 1933	3 weich	+	—	—	—	„	Zunahme. Gut. Ausseh.
	2. III. 1933	2 weich	+	—	—	—	„	Wohlbefinden.

sprechen den Angaben von *Plonsker* und *Rosenbaum*, nach denen Colibacillen noch wochenlang nach Ablauf der Dyspepsie im Magen nachzuweisen sind. Auch mit *Kramárs* Befunden stimmen meine Untersuchungsergebnisse nicht überein, da ich bei 23 parenteralen Infektionen mit guten Stühlen nicht ein einziges Mal Coliascension in den Magen gefunden habe.

In allen 4 Fällen von leichter Dyspepsie ließ sich im Magen Coli kulturell nachweisen. Bei den Fällen 1—3 konnte ich den Verlauf der Krankheit nicht bis zu Ende prüfen, da die Kinder auf Wunsch der Eltern vor ihrer Genesung abgeholt wurden; bei diesen Fällen fand

Tabelle 3. Parenterale Dyspepsie.

Lfd. Nr.	Name Alter	Tag der Untersuchung	Stuhl			Mageninhalt			Bemerkungen
			Beschaffenheit	Bakt.-Bef. Coli	Bakt.-Bef. Paracoli	Coli	Paracoli	übrig. Bakt.	
1	H. O. 1356/32	25. X. 1932	3 flüssig, schleimig	Proteus		+	—	—	Gonoblenorrhöe. Ha schlaff. Erbrechen
	7 Woch.	28. X. 1932	3 weich, schleimig	Proteus		+	—	—	Zustand unveränd., a 31. X. geg. Rev. en
2	I. Th. 1454/32	25. XI. 1932	4 flüssig, schleimig	+	—	+	—	—	Gonoblenorrhöe.
	2 Woch.	5. XII. 1932	4 desgl.	+	—	+	—	—	Gewichtsstillstand. G ter Appetit.
		7. XII. 1932	2 weich	+	—	—	—	Strept. Hefe	Zunahme. Wohlbefind
3	F. G. 1505/32	4. XII. 1932	8 flüssig, schleimig	+	—	—	—	Hefe Strept.	Impetigo, Haut schla kein Erbrechen.
	4 Mon.	7. XII. 1932	5 weich	+	—	—	—	Strept.	Gewichtsstillstand, gu Appetit, frisch. Aus
		15. XII. 1932	4 weich	+	—	—	—	steril	Schöne Zunahme, gute Appetit.
4	E. P. 118/33	14. I. 1933	4 weich, schleimig	+	—	+	—	—	Furunkul., Erbreche Appetit schlecht.
	7 Woch.	23. I. 1933	4 weich	+	—	+	—	Strept.	Gutes Aussehen. Ge wichtsstillstand.
		27. I. 1933	2 weich	+	—	+	—	—	Zustand unverändert.
		1. II. 1933	4 weich	+	—	—	—	Strept.	Schöne Zunahme. Gu Befinden.
5	R. L. 1477/32	29. XI. 1932	2 weich	+	—	—	—	steril	Neurodermatitis, Otit
	10 Mon.	6. XII. 1932	3 weich, schleimig	+	—	+	—	Strept.	Leichte Abn. Appet. gu
		18. XII. 1932	2 weich	+	—	—	—	Strept.	Gewichtsstillstand, ke Erbrechen.
		12. I. 1933	3 weich	+	—	—	—	steril	Wohlbefinden, entlass
6	O. G. 1503/32	3. XII. 1932	3 flüssig, schleimig	+	—	+	—	—	Frühgeburt, Pneumon Erbrechen.
	4 Woch.								Am 4. XII. Exitus.

ich bis zu ihrer Entlassung im Magen bei öfterer Untersuchung Coli. Bei Fall 4 konnte man den Verlauf der Krankheit genau verfolgen. Mit Besserung der Stuhlbeschaffenheit und des Befindens hörte der Colibefund im Magen schlagartig auf. Die Stuhlbefunde zeigen in allen Fällen nur Coli, kein Paracoli.

Bei Fall 1 war im Magen 2mal Coli nachweisbar, im Stuhl Proteus vulg. Weitere Untersuchungen waren wegen Entlassung nicht mehr möglich. Während in den Fällen 2 und 4 zugleich mit der Besserung des Stuhles die Colibacillen aus dem Magen allmählich verschwanden, enthielt der Mageninhalt beim Fall 3 von Anfang an keine Colibacillen, wohl aber reichlich Hefe, Streptokokken und weiße Staphylokokken; dies spricht dagegen, daß das Fehlen der Colibacillen nur auf den hohen Säurewert zurückzuführen ist. — Bei Fall 5 konnte man zufällig die Entstehung wie den Verlauf der Krankheit verfolgen: Bei der ersten Untersuchung war der Magen steril und der Stuhl normal, bei der zweiten fanden sich im Mageninhalt Coli und Streptokokken, gleichzeitig mit Gewichtssturz und schleimigen Stühlen. Bei der 3. und 4. Untersuchung war der Magen wieder colifrei, der Stuhl nicht mehr schleimig, das Allgemeinbefinden wesentlich gebessert. — Fall 6 starb nach der ersten Untersuchung an Pneumonie; im Magen reichlich Coli.

Bei den in Tabelle 4 zusammengestellten Fällen von schweren Dyspepsien tritt zum erstenmal der Paracolibacillus auf. Er wächst auf Drigalskiplatten blau, auf Endoplatten weiß, zum Unterschied vom gewöhnlichen Coli, der auf beiden Nährböden rot wächst. Nach dem blauen Wachstum auf Drigalski haben das schon die alten Ärzte als „blaue Stämme" des Coli bezeichnet. Ein gleiches Verhalten fanden wir auf Lactose-Barsiekow.

Der Hauptunterschied gegenüber Bact. coli commune ist, daß der Paracoli den Milchzucker in flüssigen und festen Nährböden nicht vergärt. Auf Mannit wächst er rot, bildet Indol in wechselnder Menge. Traubenzucker wird mit starker Gasbildung vergoren. Die Form der einzelnen Kolonien zeigt keine Abweichungen von gewöhnlichen Colikolonien. Im Verlauf der weiteren Untersuchung ergab sich das höchst bemerkenswerte Verhalten, daß auf Schrägagar aufgehobene Paracolistämme nach Monaten ihre Eigenschaft geändert hatten. Sie wuchsen auf Drigalski- und Endoplatten teils wieder stark rot, teils üppig schleimig.

Möglicherweise handelt es sich hier um eine Mutationsform des Coli: der gewöhnliche Coli geht während der Darmstörung durch geänderte Lebensbedingungen in Paracoli über, der sich wieder, wie wir auf Schrägagar gesehen haben, nach längerer Zeit in Bact. coli commune umwandeln kann.

Tabelle 4. Dyspepsie schweren Grades.

Lfd. Nr.	Name, Alter	Tag der Untersuchung	Stuhl			Mageninhalt			Bemerkungen
			Beschaffenheit	Bakt.-Bef. Coli	Bakt.-Bef. Paracoli	Coli	Paracoli	übrig. Bakt.	
1	M. F. 1548/32	16. XII. 1932	3 weich, schleim.	+	+	+>	—	—	Dystrophie, leichte Abnahme.
	5 Monate	19. XII. 1932	5 desgl.	+	+>	<+	—	Strept.	Zustand unverändert.
		22. XII. 1932	3 weich	+>	+	—	—	Strept.	Von da an Zunahme.
		8. I. 1933	2 weich	+	—	—	—	steril	Frisches Aussehen, schöne Zunahme.
2	R. W. 1226/32	3. XI. 1932	5 flüssig, schleim.	+	+>	+	—	—	Frühgeb. Trotz d. schl. Stühle leichte Zunahme.
	2 Monate	15. XI. 1932	2 weich	+>	<+	+	—	Strept.	Gutes Aussehen.
		28. XI. 1932	2 weich	+>	—	—	—	steril	Gutes Befinden.
		9. XII. 1932	1 weich	+	—	—	—	steril	Wohlbefinden.
3	H. W. 1561/32	27. XII. 1932	5 weich, schleim.	+	+>	—	—	Sarcine Strept.	Heftiges Erbrechen, schlechter Appetit.
	$2^1/_2$ Mon.	2. I. 1933	3 desgl.	+	+>	+	—	Strept.	Leichte Abnahme, Zustand unverändert.
		12. I. 1933	3 weich	+>	+	—	—	Strept.	Schöne Zunahme, gutes Aussehen.
		19. I. 1933	3 weich	+	—	—	—	Strept.	Frisches Aussehen, Wohlbefinden.
4	J. A. 1238/32	11. X. 1932	4 flüssig, schleim.	—	+	—	+	Strept.	Dystrophie, gedeiht schl., wechselnde Z
	$2^1/_2$ Mon.	21. X. 1932	4 desgl.	—	+	—	+	Strept.	nahme, öfter Gewicht
		4. XI. 1932	3 weich schleim.	—	+	—	+	Strept.	stillstd. Aussehen te toxisch, teils fris Öfter Erbrechen.
		15. XI. 1932	weich, schleim.	+	+>	—	—	Strept. Staph.	Haut schlaff, Bauch au getrieben, Fontanel eingesunken.
		28. XI. 1932	2 desgl.	+	+	—	—	Strept.	
		2. XII. 1932	1 desgl.	+>	+	—	—	Strept. B.aerog.	
		10. XII. 1932	2 weich	+>	+	—	—	Strept.	Leichte Zunahme. F sches Aussehen.
		10. I. 1933	1 geformt	+	—	—	—	Strept.	Haut elastischer, gute Appetit.
		24. I. 1933	4 weich	+	—	—	—	steril	Wohlbefind. Zunahm
5	M. G. 1351/33	28. X. 1932	4 weich, schleim.	+	—	+	—	Strept.	Leichte Abnahme, Ha schlaff.
	17 Tage	4. XI. 1932	3 desgl.	+	—	+	—	Strept.	Gewichtsstillstand, E brechen.
		15. XI. 1932	2 desgl.	+	+	+	+	—	Leichte Zunahme, gut Aussehen.
		25. XI. 1932	3 desgl.	+	+>	+>	+	—	Gewichtsstillstand.
		2. XII. 1932	2 desgl.	+>	+	—	—	Strept. Sarcine	Leichte Zunahme, gut Appetit.
		6. XII. 1932	4 weich	+	—	—	—	Strept.	Schöne Zunahme.
		15. XII. 1932	3 weich	+	—	—	—	steril	Wohlbefinden.

Tabelle 4 (Fortsetzung).

fd. Nr.	Name, Alter	Tag der Untersuchung	Stuhl			Mageninhalt			Bemerkungen
			Beschaffenheit	Bakt.-Bef. Coli	Bakt.-Bef. Paracoli	Coli	Paracoli	übrig. Bakt.	
6	W. B. 1357/32	26. X. 1932	2 weich, schleim.	Proteus		—	—	Strept.	Öfter Erbrech., schlechtes Aussehen.
	4 Woch.	5. XI. 1932	2 desgl.	Proteus		—	—	Strept.	Starke Abnahme, schl. Appetit.
		13. XI. 1932	1 desgl.	Proteus		+	+>	—	Zustand unverändert.
		29. XI. 1932	2 weich	+>	+	—	+	—	Gewichtsstillstand.
		6. XII. 1932	1 weich	+>	+	—	—	Strept. Sarcine	Leichte Zunahme.
		14. XII. 1932	3 weich	+>	+	—	—	Strept.	Leichte Zunahme, gutes Aussehen.
		11. I. 1933	3 weich	+	—	—	—	steril	Ständig gute Zunahme.
		19. I. 1933	2 weich	+	—	—	—	steril	Wohlbefinden.
7	M. L. 1425/32	15. XI. 1932	3 flüssig, schleim.	+	—	+	+	—	Schlecht. Appetit. Haut schlaff.
	$9^1/_2$ Mon.	28. XI. 1932	3 weich schleim.	+>	+	—	—	Strept.	Frisches Aussehen, leichte Zunahme.
		2. XII. 1932	2 weich	+	—	—	—	steril	Ständig gute Zunahme.
8	G. W. 1298/32	17. X. 1932	3 weich, schleim.	—	+	—	+	Strept.	Starke Abnahme, toxisches Aussehen.
	7 Monate	21. X. 1932	5 flüssig, schleim.	—	+	—	+	Strept.	Zustand unverändert. Abnahme.
		1. XI. 1932	2geformt	—	+	—	—	Strept. Sarcine	Frisches Aussehen, gut. Appetit.
		14. XI. 1932	2 weich	—	+	—	—	steril	Ständig gute Zunahme. Haut elastisch.
		20. XI. 1932	2geformt	—	+	—	—	steril	Wohlbefinden.
9	G. B. 1289/32	7. X. 1932	5 weich, schleim.	+	+	+	—	—	Elendes toxisches Aussehen.
	2 Monate	15. X. 1932	5 flüssig, schleim.	+	+>	+	+	—	Gewichtssturz, Erbrechen.
		29. X. 1932	3 weich, schleim.	—	+	+	—	—	Gewichtsstillstand.
		5. XI. 1932	4 desgl.	+	+	+	—	Strept.	Frischeres Aussehen. Guter Appetit.
		15. XI. 1932	3 desgl.	+	+	+	+	—	Gewichtsstillstand.
		4. XII. 1932	3 desgl.	+	+	+	—	—	Leichte Zunahme.
		12. XII. 1932	2 desgl.	+>	+	+	—	—	Zunahme.
		22. XII. 1932	3 desgl.	+	+>	+	+	—	Gewichtsstillstand.
		30. XII. 1932	2 desgl.	+>	+	+	—	—	Leichte Abnahme.
		11. I. 1933	2 weich	+>	+	—	—	Strept.	Zunahme. Frisches Aussehen.
		19. I. 1933	1 weich	+	—	—	—	steril	Leichte Zunahme.
		28. I. 1933	1 weich	+	—	—	—	steril	Wohlbefinden.

Tabelle 4 (Fortsetzung).

Lfd. Nr.	Name, Alter	Tag der Untersuchung	Stuhl			Mageninhalt			Bemerkungen
			Beschaffenheit	Bakt.-Bef. Coli	Bakt.-Bef. Paracoli	Coli	Paracoli	übrig. Bakt.	
10	M. R. 1301/32	17. X. 1932	3 flüssig, schleim.	—	+	—	+	—	Schlechtes toxisches Aussehen.
	7 Monate	25. X. 1932	4 desgl.	—	+	—	+	Strept.	Starke Abnahme, Appetit schlecht.
		1. XI. 1932	1 weich	+	+	—	—	Strept.	Leichte Zunahme, frischeres Aussehen.
		6. XI. 1932	1 weich	+>	+	—	—	Strept.	Schöne Zunahme, gutes Aussehen.
		14. XI. 1932	1 weich	+	—	—	—	steril	Wohlbefinden.
11	E. S. 1319/32	24. X. 1932	4 flüssig, schleim.	+	—	+	—	Strept.	Schlechtes Aussehen, schlechter Appetit.
	4 Monate	2. XI. 1932	4 weich, schleim.	+	—	+	—	Strept. Hefe	Gewichtsstillstand, sonst unverändert.
		15. XI. 1932	3 weich	—	+	—	+	Strept.	Leichte Abnahme, Appetit gebessert.
		28. XI. 1932	3 weich	+	+	—	—	Strept.	Geringe Zunahme, gutes Aussehen.
		2. XII. 1932	1 weich	+>	+	—	—	steril	Schöne Zunahme, Wohlbefinden.
12	E. B. 1391/32 7 Monate	10. XI. 1932	6 flüssig, schleim.	+	+	+	+	—	Schlechtes Aussehen, Gewichtsabn., 12. XI. gegen Revers entlas
13	G. H. 1440/32 6 Woch.	23. XI. 1932	5 weich, schleim.	+	—	+ Coli muc. +	—	—	Gewichtsstillstand, schlechtes Aussehen
		2. XII. 1932	3 desgl.	+	—	+	—	—	Leichte Zunahme, frischeres Aussehen.
		14. XII. 1932	5 weich	+	+	+	—	—	Appetit gut. Zunahm
		19. XII. 1932	3 weich	+	+>	—	—	Strept.	Gutes Befinden.
		27. XII. 1932	4 weich	+>	+	—	—	steril	Wohlbefinden.
14	F. S. 1467/32	29. XI. 1932	4 weich	+	—	—	—	Bac. aerog.	Atrophie, schlechter Appetit.
	7 Monate	1. XII. 1932	2 weich schleim.	+	—	+ Coli muc.	— —	„	Leichte Abnahme, Ha schlaff.
		10. XII. 1932	4 desgl.	+	—	+	—	—	Erbrechen, schlechtes Aussehen.
		15. XII. 1932	3 desgl.	Coli muc.	—	Col. muc.	—	—	Gewichtsstillstand.
		22. XII. 1932	4 flüssig, schleim.	+	+>	+	+>	—	Leichte Zunahme, bess res Aussehen.
		11. I. 1933	3 weich, schleim.	—	+	—	+	—	Guter Appetit, Erbrec Entlassen.

Tabelle 4 (Fortsetzung).

d.	Name, Alter	Tag der Untersuchung	Stuhl			Mageninhalt			Bemerkungen
			Beschaffenheit	Bakt.-Bef. Coli	Bakt.-Bef. Paracoli	Coli	Paracoli	übrig. Bakt.	
	J. B. 1405/32	9. XI. 1932	2 flüssig	+	+	—	—	Bac. aerog.	Leichte Abnahme, schlechtes Aussehen.
	7½ Mon.	14. XI. 1932	7 weich, schleim.	+>	+	—	+	Strept.	Abnahme, schlechter Appetit.
		28. XI. 1932	5 desgl.	+	—	+	—	—	Leichte Zunahme.
		7. XII. 1932	1 geformt	+>	+	—	—	Bac. aer aerog.	Besseres Aussehen. Guter Appetit.
		14. XII. 1932	3 geformt	+	—	—	—	Strept.	Schöne Zunahme, gutes Befinden.
		11. I. 1933	1 weich	+	—	—	—	steril	Wohlbefinden, ständige Zunahme.
	F. M. 1197/32	5. XI. 1932	3 flüssig, schleim.	—	+	—	+	—	Seit 19. IX. 1932 Gewichtsstillstand.
	2 Monate	9. XI. 1932	5 flüssig	—	+	—	+	—	Schlechtes Aussehen.
		16. XI. 1932	6 flüssig, schleim.	+	+>	—	+	—	Keine Zunahme, sonst unverändert.
		1. XII. 1932	6 weich	+	+>	+	+	Strept.	Frischeres Aussehen, Appetit gut.
		11. XII. 1932	2 weich schleim.	+	+>	+	+>	Strept.	Gewichtsstillstand, blasses Aussehen
		11. I. 1933	2 desgl.	+	+>	+	+>	Strept.	Gutes Aussehen. Leichte Zunahme.
		19. I. 1933	1 weich	+	+	+	+	—	Gutes Gedeihen.
		27. I. 1933	2 weich	+>	+	—	—	Strept. Sarcine	Schöne Zunahme, frisches Aussehen.
		2. II. 1933	2 weich	+>	+	—	—	—	Zunahme.
		13. II. 1933	1 weich	+	—	—	—	Strept.	Wohlbefind. Zunahme

Wie aus der Tabelle zu sehen ist, habe ich bei der Stuhluntersuchung nur auf Coli und Paracoli, nicht auf die anderen aeroben und anaeroben Bakterien geachtet. Die im Magen gefundenen Streptokokken verursachen keine Hämolyse, sie gehören teilweise in die Gruppe der Milchsäurestreptokokken.

Wie aus der Tabelle ersichtlich, waren bei sämtlichen 16 Fällen im Stuhl sowohl wie im Mageninhalt ständig wechselnde Mengen Coli und Paracoli nachzuweisen. Dabei ergab sich mit großer Regelmäßigkeit, daß mit dem Verschwinden der Paracoli aus dem Magen eine Besserung einhergeht und die Stühle erst bei völligem Fehlen der Bakterien im Magen ein normales Aussehen annehmen. Das Verschwinden von Paracoli im Stuhl geht viel langsamer vor sich; sie sind auch bei normalen Stühlen, schönen Zunahmen und frischem Aussehen noch längere Zeit nachzuweisen.

Tabelle 5. Rezidivierende Dyspepsie.

Lfd. Nr.	Name, Alter	Tag der Untersuchung	Stuhl			Mageninhalt			Bemerkungen
			Beschaffenheit	Bakt. Bef. Coli	Bakt. Bef. Para-Coli	Coli	Para-Coli	übrig. Bakt.	
1	M. S. 1348/32 7 Woch.	29. X. 1932	2 weich, schleim.	—	+	—	—	Strept.	Elendes Aussehen. Haut schlaff.
		5. XI. 1932	4 desgl.	—	+	—	—	B. aerog.	Dauernde Abnahme.
		15. XI. 1932	1 weich, 1 flüssig	—	+	—	+	Strept.	Gewichtsabnahme ständig.
		23. XI. 1932	6 flüssig, schleim.	—	+	—	—	B. aerog.	Gewichtsstillstand. Schlechtes Aussehen
		27. XI. 1932	2 weich, schleim.	+	+>	+	+	—	Wiederaufnahme.
		6. XII. 1932	2 flüssig, schleim.	+	+	—	—	Staph. Strept.	Aussehen sehr wechselnd. Appetit gut.
		13. XII. 1932	2 weich, schleim.	+>	+	—	—	Strept.	Leichte Zunahme. Aussehen noch schlecht
		11. I. 1933	1 weich	—	+	—	—	Strept.	Zunahme, gut. Ausseh.
		19. I. 1933	2 weich	—	+	—	—	steril	Wohlbf., Zunahme, Ent
		Wiederaufnahme wegen Dyspepsie am 8. II. 1933.							
		9. II. 1933	3 weich, schleim.	+	+	+	+	—	Verfallenes Aussehen, Abnahme.
		12. II. 1933	2geformt	+	+	+>	+	—	Gewichtsabnahme.
		16. II. 1933	2 weich	+>	+	—	—	Sarcine Strept.	Schöne Zunahme, gutes Aussehen.
		22. II. 1933	3 weich	+	—	—	—	steril	Wohlbefind., Entlassg
2	E. Sch. 1466/32 3 Woch.	31. X. 1932	5 weich, schleim.	—	+	—	+	—	Frühgeburt. Gewichtsstillstand.
		3. XI. 1932	4 flüssig	—	+	—	+	—	Gut. Ausseh., gut. Ap
		10. XI. 1932	3 weich, schleim.	—	+	—	+	—	Gewichtsstillstand.
		15. XI. 1932	3 desgl.	+	+	—	+	—	Wohlbefind., entlasse
		Wiederaufnahme wegen Dyspepsie am 26. XI. 1932.							
		28. XI. 1932	3 flüssig, schleim.	+	+	+	+	—	Schlechtes Aussehen, Erbrechen, Abnahm
		6. XII. 1932	5 desgl.	—	+	—	+	—	Gewichtsstillstand.
		16. XII. 1932	2 weich	+	+	+	—	—	Leichte Zunahme. Gu Gedeihen
		21. XII. 1932	2 weich	+>	+	—	—	Strept.	Gleichmäßige Zunahm
		29. XII. 1932	2 weich	+	—	—	—	Strept.	Gutes Gedeihen.
		3. I. 1933	3 weich	+	—	—	—	steril	Wohlbefind., Entlassg

Bei den Fällen 8, 11, 14 waren die Paracolibacillen bei guten Stühlen und schönen Zunahmen bis zur Entlassung vorhanden. Daß es sich in solchen Fällen um eine Art „Bakterienträger" handelt, beweisen die zwei rezidivierenden Fälle (s. Tab. 5), die mit positivem Paracolibefund im Stuhl bei Wohlbefinden entlassen, aber nach kurzer Zeit wieder mit Dyspepsie aufgenommen wurden.

Im Fall 6 war im Stuhl neben später auftretendem Coli und Paracoli reichlich Proteus nachzuweisen. Bact. coli muc. (eine schleimig wachsende Coliart) fand ich bei Fall 13 1mal im Magen, bei Fall 14 gleichzeitig im Magen und Stuhl. Interessant ist, daß während der Zeit des Auftretens von Coli muc. im Magen und Stuhl keine Paracolibacillen nachzuweisen waren.

Meine Befunde stimmen mit denen von *Bessau* und *Bossert*, *Kramár*, *Grävinghoff* und *Scheer* überein, daß bei Dyspepsie die Colibesiedlung des Magens bakteriologisch nachzuweisen ist, nur mit der Abweichung, daß ich bei den meisten Fällen auch Paracoli gefunden habe.

Bei den von mir untersuchten Fällen kann ich weder von einem „subdyspeptischen Stadium", noch von einer wochenlangen Colibesiedlung des Magens nach Ablauf der Dyspepsie sprechen (*Bessau*, *Bossert*, *Kramár*, *Plonster* und *Rosenbaum*). Wie schon erwähnt, traten bei meinen Fällen erst während des Rückganges der Colibesiedlung des Magens die ersten Zeichen einer Besserung des Allgemeinbefindens und erst nach dem völligen Verschwinden der Coliarten aus dem Magen normale Stühle ein. Meine Erfahrungen sprechen dafür, daß man erst dann von „abgeheilter Dyspepsie" sprechen darf, wenn die Coliarten aus dem Magen gänzlich verschwunden sind.

Die beiden Säuglinge wurden nach Rückgang der dyspeptischen Erscheinungen bei schöner Zunahme und Wohlbefinden entlassen. Vor der Entlassung war bei Fall 1 der Mageninhalt steril; aus dem Stuhl konnte jedoch noch immer eine Reinkultur von Paracoli gezüchtet werden. Beim Fall 2 war zur Zeit der Entlassung auch im Magen noch reichlich Paracoli nachzuweisen gewesen. Beide Kinder wurden nach kurzer Zeit mit schweren dyspeptischen Erscheinungen wieder aufgenommen. Nach längerem Aufenthalt auf der Klinik wurden beide Säuglinge gesund mit negativem Paracolibefund in Magen und Stuhl entlassen.

Die beiden Fälle lehren, daß es bei positivem Paracolibefund leicht zu Rezidiven kommen kann, auch wenn nach dem klinischen Verhalten vollkommene Genesung anzunehmen ist. Man sollte also gegebenenfalls Säuglinge mit positivem Paracolibefund nicht aus dem Spital entlassen oder zumindest unter ärztliche Aufsicht stellen. Bei der bakteriologischen Untersuchung der Säuglingsstühle sollte man außer auf Dysenteriebacillen und die relativ selten anzutreffenden Vertreter der Typhus-Paratyphus-Gruppe auch auf das anscheinend viel häufigere Vorkommen von Paracoliarten achten.

In den 11 Fällen von schwerer alimentärer Intoxikation waren Paracoli wie Coli ständig reichlich im Magen und Stuhl vorhanden.

Bei den Fällen 6 und 8 sind sowohl aus dem Stuhl als auch aus dem Mageninhalt nur Reinkulturen von Paracoli gewachsen. Bei

Tabelle 6. Intoxikation.

Lfd. Nr.	Name, Alter	Tag der Untersuchung	Stuhl			Mageninhalt			Bemerkungen
			Beschaffenheit	Bakt. Bef. Coli	Bakt. Bef. Paracoli	Coli	Paracoli	übrig. Bakt.	
1	S. B. 1579/32	2. I. 1933	7 flüssig, schleim.	+	+	+	+	—	Frühgeburt. Elendes toxisches Aussehen.
	11 Tage	6. I. 1933	5 weich, schleim.	+	+>	+	+>	—	Abnahme, schlechtere Aussehen.
		11. I. 1933	10 flüss.	—	+	—	+	—	Abnahme, am 12. I. Ex
2	H. B. 1540/32	14. XI. 1932	2 weich	+	—	+	—	—	Elendes Aussehen, Erbrechen.
	1 Monat	16. XII. 1932	2 flüssig, schleim.	+	+	+	+	—	Zunehm. Verschlechterung, Exit. a. 17. XI.
3	J. F. 1438/32	21. XI. 1932	1 geformt	+	+	+	+	Bac. aerog.	Sehr schlechtes Aussehen Erbrechen.
	$2^1/_2$ Mon.	24. XI. 1932	3 weich	+	+	+	+>	—	Zustand eher schlechter Exitus am 26. XI.
4	H. G. 1256/32	29. IX. 1932	4 weich, schleim.	+	+	+	+	—	Toxisch. Aussehen, schlechter Appetit.
	$4^1/_2$ Mon.	10. X. 1932	4 desgl.	+	+	+	+	—	Gewichtsstillstand.
		25. X. 1932	4 desgl.	+	+>	+	+>	—	Guter Appetit. Besseres Aussehen.
		7. XI. 1932	4 desgl.	—	+	—	+	—	Leichte Zunahme. Frisches Aussehen.
		23. XI. 1932	3 desgl.	+	+	+	—	—	desgl.
		25. XI. 1932	2 weich	+	—	—	—	Strept.	desgl.
		1. XII. 1932	3 weich	+	—	—	—	steril	Wohlbefind., entlassen
5	R. K. 1445/32	20. XI. 1932	4 flüssig, schleim.	Proteus		+	—	Strept.	Toxisches Aussehen, Erbrechen.
	4 Woch	24. XI. 1932	3 desgl.	Proteus		+	+	—	Zustand unverändert.
		26. XI. 1932	2 desgl.	+	+>	+	+>	Strept.	Exitus am 27. XI.
6	A. G. 1306/32	12. X. 1932	6 flüssig, schleim.	—	+	—	+	—	Toxisches Aussehen, Exitus am 13. X.
	$2^1/_2$ Woch.								
7	H. G. 1402/32	9. XI. 1932	2 weich, schleim.	+	+	+	+	—	Elendes Aussehen, Erbrechen, Exitus am 10. XI.
	1 Monat								
8	A. S. 1195/32	27. X. 1932	6 flüssig, schleim.	—	+	—	+	—	Verfallenes Aussehen, Exitus am 29. X.
	$4^1/_2$ Mon.								
9	H. H. 1464/32	8. XI. 1932	1 weich	+	+	+	+	—	Verfallenes Aussehen, Exitus am 9. XI.
	2 Monate								

Tabelle 6 (Fortsetzung).

Name, Alter	Tag der Untersuchung	Stuhl			Mageninhalt			Bemerkungen
		Beschaffenheit	Bakt. Bef. Coli	Bakt. Bef. Paracoli	Coli	Paracoli	übrig. Bakt.	
S. M. 133/33	17. I. 1933	3 flüssig, schleim.	+	—	+	—	—	Elendes, toxisches Aussehen.
2 Monate	23. I. 1933	1 weich	+	—	+	+	—	Abnahme, frisches Aussehen
	27. I. 1933	2 weich	+	—	—	—	Strept. Staph.	Leichte Zunahme, Appetit gut.
	2. II. 1933	2 weich	+	+	—	—	Sarcine Strept.	Schöne Zunahme. Frisches Aussehen.
	16. II. 1933	2 weich	+	—	—	—	Strept.	Wohlbefind., entlassen.
R. G. 1390/32	12. XI. 1932	4 flüssig, schleim.	Proteus		+	—	Strept.	Verfallenes Aussehen. Abnahme.
6 Woch.	20. XI. 1932	6 desgl.	Proteus +	+	+	+	—	Exitus am 21. XI.

Fall 1 fand sich bei der ersten Untersuchung Coli und Paracoli in gleicher Menge im Magen und Stuhl; bei der 2. Untersuchung — gleichzeitig mit Gewichtsabnahme und schlechterem Aussehen — nahmen die Paracoli zu; bei der 3. Untersuchung konnte man überhaupt nur Paracoli aus Magen und Stuhl züchten, dabei Verschlechterung des Allgemeinbefindens und Exitus. Bei den Fällen 5 und 7 ist bei der 1. Untersuchung der bakteriologische Befund im Magen Coli und im Stuhl Proteus vulg.; bei der nächsten Untersuchung treten im Stuhl auf Kosten von Proteus langsam Paracoli und Coli auf, zugleich erscheinen Paracoli auch im Magen. Bei den Fällen 4 und 10, die sich langsam erholten, kann man genau beobachten, daß zugleich mit langsamem Verschwinden der Paracoli zunehmende Besserung eintritt; erst nach völligem Verschwinden von Paracoli und Coli aus dem Magen werden auch die Stühle gut. Wie bereits erwähnt, habe ich in allen Fällen von Intoxikation auch bei wiederholten Untersuchungen ständig Coli und Paracoli im Magen gefunden.

Meine Befunde stehen also im Gegensatz zu denen von *Scheer*, welcher bei 5 Intoxikationsfällen keine Colibacillen im Magen gefunden hat, und auch zu denen von *Bessau*, *Rosenbaum* und *Leichtentritt*, denen bei 32 Toxikosefällen nur 6mal der Nachweis von Coli im Magen gelang. Meine Untersuchungsergebnisse entsprechen mehr den Angaben von *Plonsker* und *Rosenbaum*, welche behaupten, daß bei schweren Darmstörungen Keime der Coli-lactis-aerogenes-Gruppe auch bei hohem Säurewerte im Magen nachzuweisen sind.

Tabelle 7. Postmortale Untersuchung des Dünn- und Dickdarminhaltes bei Intoxikationen.

Lfd. Nr.	Protokoll-Nr.	Lfd. Nr. in Tab. 6	Jejunum		Dickdarm	
			Coli	Paracoli	Coli	Paracoli
1	1306/32	6	—	+	—	+
2	1402/32	7	+	+	+	+
3	1445/32	5	+	+	Proteus +	+
4	1390/32	11	+	+	Proteus +	+
5	1195/32	8	—	+	—	+
6	1404/32	9	+	+	+	+
7	1540/32	2	+	+	+	+
8	1438/32	3	+	+>	+	+
9	1579/32	1	+	+>	+	+>

Bei schweren Toxikosen mit tödlichem Ausgang habe ich unmittelbar nach dem Tode aus der oberen Jejunumschlinge und aus dem Dickdarm durch Punktion steril Darminhalt gewonnen und kulturell untersucht. In allen Fällen sind uns Coli und Paracoli aus Jejunum und Dickdarm im gleichen Verhältnis gewachsen, wie es bei demselben Kinde die intra vitam vorgenommenen Untersuchungen des Mageninhaltes und Stuhles ergeben haben. Diese Befunde bestätigen die Ansichten *Moros* und ergänzen sie insofern, als im Darminhalt neben Coli commune ständig auch Paracoli gefunden wurde.

Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse.

1. Der Mageninhalt des gesunden Säuglings erwies sich entweder als steril oder enthielt Milchsäurestreptokokken, weiße Staphylokokken, Hefe und Sarcine, die sämtlich als normale Bewohner des Säuglingsmagens zu betrachten sind.

2. Bei leichten dyspeptischen Störungen und bei parenteralen Dyspepsien leichten Grades waren im Magen ständig Colibacillen nachzuweisen; der Stuhl zeigte keine Abweichung von der gewöhnlichen Darmflora.

3. Bei schweren dyspeptischen Störungen und bei toxischen Fällen wurden sowohl im Stuhl als auch im Mageninhalt neben Coli- auch Paracolibacillen in wechselnder Menge gefunden. In einigen Fällen war ausschließlich Paracoli nachzuweisen.

4. Bei Besserung des Allgemeinbefindens pflegen sich die Coli- bzw. Paracolibacillen im Magen allmählich zu verringern, erst nach ihrem völligen Verschwinden pflegt auch die Stuhlbeschaffenheit zur Norm zurückzugehen.

5. Finden sich nach Ablauf einer dyspeptischen Störung noch Paracolibacillen im Stuhl, so scheint auch bei gutem Gedeihen und völlig normaler Stuhlbeschaffenheit Rezidivgefahr zu bestehen.

6. Unmittelbar nach dem Tode vorgenommene Untersuchungen des Jejunum- und Dickdarminhalts unter dem Bild der Intoxikation verstorbener Säuglinge ergaben regelmäßig Coli- und Paracolibacillen in demselben Verhältnis, wie es bei den betreffenden Kindern am letzten Lebenstag im Magen und Stuhl gefunden worden war.

7. Ob die Paracolistämme als besondere Form aufzufassen sind oder ob sie unter krankhaften Verhältnissen auftretende Mutationen des gewöhnlichen Coli sind, ob ihnen eine pathogene Bedeutung zukommt oder nur die eines Indikators für irgendwelche Störungen im Verdauungstrakt, bleibt vorläufig unentschieden.

8. Weitere Untersuchungen werden zeigen, ob den mitgeteilten Befunden eine allgemeine oder bloß örtliche und zeitliche Bedeutung zukommt.

Literaturverzeichnis.

Bessau u. *Bossert*, Jb. Kinderheilk. **89**, 213, 269 (1919). — *Bessau-Rosenbaum-Leichtentritt*, Mschr. Kinderheilk. **22**, 643 (1922). — *Grävinghoff*, Mschr. Kinderheilk. **24**, 784 (1923). — *Kramár*, Mschr. Kinderheilk. **23**, 373 (1922). — *Moro*, Jb. Kinderheilk. **61**, 687 (1905); **84**, 1 (1916). — *Plonsker* u. *Rosenbaum*, Jb. Kinderheilk. **109**, 96 (1925). — *Scheer*, Jb. Kinderheilk. **92**, 328.

Graz, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Universitätskinderklinik zu Lund. — Direktor: Professor Dr. *Kj.-O. af Klercker.*)

Die Reticuloendotheliose — ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien.

Von

Sture A. Siwe.

Mit 9 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 18. April 1933.*)

Seitdem *Aschoff* und seine Schüler auf Grund von Carminaufspeicherungsversuchen die Lehre von dem reticuloendothelialen System als eine funktionelle Einheit aufstellten, ist dieses System und seine Reaktionen von Seiten der Pathologen Gegenstand intensiven Studiums und Interesses gewesen. Wenn auch *Aschoffs* Recht nur auf Grund von Carminspeicherungsversuchen in der von ihm aufgestellten Lehre so in die Einzelheiten gehende, bestimmte Schlußsätze zu ziehen, wie „eine kontinuierliche Reihe wachsender Speicherungsfähigkeit . . ., welche mit den gewöhnlichen Endothel- und Bindegewebszellen beginnt und über die Reticulumzellen der Lymphstränge und Milzpulpa zu den Endothelzellen der Lymphsinus und der hämatopoetischen Organe und schließlich den Clasmatocyten (Histiocyten) führt, wobei noch erwähnt werden muß, daß auch die Pulpazellen der Milz sich sehr ähnlich wie die Sinusendothelien verhalten", in Frage gestellt werden kann, so muß nun allgemein zugegeben werden, daß die Vereinigung dieser in weit getrennten und verschiedenen Organen verteilten Zellen zu einem System ein genialer Zug war, der zur Aufklärung einiger Krankheitsformen beigetragen und sowohl klinische wie experimentelle Bestätigung erhalten hat. *Lubarschs* Erklärung der Phagocytose als eine allgemeine Eigenschaft, als einen Funktionszustand aller Zellen, hindert jedoch nicht, wie auch *Lubarsch* selbst betont, daß gewisse Zellen, in erster Linie die reticuloendothelialen, sie als Hauptfunktion haben.

Aschoffs Arbeiten über das reticuloendotheliale System führten indessen noch zu einem Schlußsatz, der mehrere Jahre hindurch im Vordergrund gestanden und Gegenstand recht erbitterter, noch nicht endgültig entschiedener Streite gewesen ist. Er fand nämlich, daß „neben den Leukocyten und Lymphocyten noch eine besondere dritte Zellart

im Venenblut vorhanden ist, die von den fixen Zellen bzw. Endothelien der blutbereitenden Organe (Milz, Leber, Knochenmark) stammt. Einen wenn auch geringen Bruchteil dieser Zellen liefern die Endothelien des Lymphsinus, die dann durch den Ductus thoracicus dem Venenblut zugeführt werden". Da diese Zellen — von Monocytencharakter — im arteriellen Blut nur ganz spärlich vorkommen, „so muß man an ein Abgesiebtwerden der carminspeichernden Zellen in den Lungencapillaren denken". Dieser Schlußsatz *Aschoffs* führte die Diskussion auf die Frage nach der Herstammung der Monocyten überhaupt, eine Frage, die in fast jeder Arbeit, die diese Fälle behandelt, wiederkehrt. Und doch betont *Aschoff* selbst in einer Arbeit des Jahres 1913, daß sie im Blut von Capillaren und Arterien in normalen Fällen fast vollständig fehlen, also daß die Rolle des reticuloendothelialen Systems bei der Bildung der Monocyten nicht als von besonderer Bedeutung aufgefaßt werden kann.

Es fragt sich da, welche Funktion das reticuloendotheliale System *normaliter* besitzt. Seine Bedeutung für die Aufbewahrung und Ausnutzung des Hämoglobins dürfte durch klinische und experimentelle Erfahrungen festgestellt sein (*Eppinger*). Und in gleicher Weise dürfte seine Bedeutung für den Fettstoffwechsel bewiesen sein. Die Lipoidauflagerung bei Lipämien überhaupt und bei Diabetes im besonderen, sowie der *Anitschkow*sche Versuch mit Cholesterinfütterung von Tieren, geben klaren Bescheid. Schwieriger scheint es zu sein die Rolle des Systems bei der Immunkörperbildung und bei Infektionen überhaupt einwandfrei zu beweisen. Klar scheint indessen zu sein, daß es bei gewissen Infektionen mehr oder weniger spezifisch reagiert (z. B. bei Typhus, Tbc., Mycosis fungoides), ob auf Grund eines direkten Einflusses des Virus oder seiner Stoffwechselprodukte oder infolge einer durch die Infektion verursachten Störung im Stoffwechsel, erscheint dagegen gar nicht bewiesen.

Indessen reagieren die reticuloendothelialen Zellen im *Aschoff*schen Sinne keineswegs immer generell und allein bei diesen Störungen. Wir besitzen kein Mittel, um eine solche Reaktion experimentell hervorzurufen. Aus diesem Grunde ist es notwendig, im klinischen Material nach Fällen zu suchen, wo dies vielleicht zutrifft. Daß das klinische Bild hierbei in erster Linie von Hepato- und vor allem von Splenomegalie beherrscht werden muß, ist in Übereinstimmung mit dem Bau und der Funktion dieser Organe ganz natürlich. Daß ferner Lymphdrüsen und Knochenmark engagiert werden sollen, ist gleichfalls klar und man erwartet a priori Symptome im Blutbilde. Während der letzten Jahre sind auch von allen Seiten Fälle von Reticulose unter verschiedenen Diagnosen und von verschiedenen Gesichtspunkten beschrieben worden. Besonders zahlreich sind sie jedoch nicht und auch vom ätiologischen

oder pathogenetischen Standpunkt nicht immer leicht zu beurteilen. Die allermeisten weichen in der einen oder anderen Weise von den anderen ab. Da ich vor kurzem Gelegenheit gehabt habe, einen relativ eindeutigen Fall zu beobachten und eingehend zu untersuchen, will ich über denselben berichten und im Anschluß hieran die Differentialdiagnose und Pathologie dieser seltenen Splenohepatomegalien diskutieren.

201/32. R. P., 1 Jahr 4 Monate. Behandelt 2. bis 17. IV. 1932.

Eltern gesund. 10 Geschwister, alle gesund. Keine bekannte Tbc. in der Verwandtschaft oder Umgebung. Entbindung o. A. zur rechten Zeit. Geburtsgewicht 3500 g. Status post partum gut. 4 Monate Brust, dann gekochte Milch in abnehmenden Verdünnungen mit Haferschleim bis zum Alter von 1 Jahr. Darauf gemischte Kost. Konnte im Alter von 6 Monaten sitzen, bekam zur gleichen Zeit die ersten Zähne. Ging im Alter von 9 Monaten.

Im Januar dieses Jahres schwoll das linke Bein des Mädchens gleich oberhalb des Fußgelenkes. Konnte gehen, hatte aber bei Druck auf die Geschwulst Schmerzen. Die Geschwulst wurde mit Spiritusumschlägen behandelt und verschwand nach 1 Monat. Die Temperatur wurde während dieser Zeit nicht gemessen. War nicht fieberheiß. Keine Rötung an der Stelle der Geschwulst.

Im übrigen gesund *bis anfangs März*, da die Patientin einen „*roten Ausschlag*" von Stecknadelkopf- bis Erbsengröße am ganzen Körper bekam. Dieser „Ausschlag" ist seither unverändert bestehen geblieben. In der letzten Woche ist jedoch ein neuer auf den Beinen und Fußsohlen hinzugekommen. Ferner hat die Mutter in der letzten Woche geschwollene Drüsen am Hals, in den Leisten und in den Achselhöhlen wahrgenommen. Patientin ist stark abgemagert. Die Temperatur wurde erst am 1. IV. gemessen und betrug da 39,2°.

Status bei der Aufnahme am 2. IV.: Kleines, blasses, äußerst unruhiges Mädchen mit durchscheinender Haut. Am Hals bei den Kieferwinkeln gut walnußgroße Lymphdrüsen, in den Axillen bohnengroße ähnliche; gleiche in den Leisten. Der ganze Rumpf, gleichwie Ober- und Unterseiten der Füße, die Oberarme und die Achselhöhlen von oberflächlichen Blutungen, von Stecknadelkopf- bis Erbsengröße, übersät. Auf den Armen und Beinen im übrigen nur einzelne kleine Petechien. Die sichtbaren Schleimhäute blaß, ohne Blutungen. Desgleichen sind der Schlund und die Tonsillen ohne Bemerkung.

Keine Zeichen für Rachitis oder Spasmophilie.

Herz und Lungen o. B. Bauch: Etwas groß und gespannt. Der Hepar reicht 2 Querfinger unter den Arcus. In der linken Flanke palpiert man einen langgestreckten Tumor, dessen oberer Teil unter dem Rippenbogen verschwindet und dessen unterer Pol bis zur Spina iliaca herabreicht. Sein medialer Rand ist scharf, mit deutlicher Incisur, und reicht bis etwa 2 cm links von der Mittellinie.

Temperatur um 38°. Gewicht 9860 g. Harn: Spuren Albumin und mäßig weiße Blutkörperchen, im übrigen o. B.

Tuberkulinprüfung bis zu 1 mg Mantoux negativ. Hgb. 40% (korrigierter *Sahli*). Rote Blutkörperchen 2,4 Millionen, weiße 12500 per Kubikmillimeter. Die Differentialzählung ergibt: Neutrophile Leukocyten 62%, basophile 1%, eosinophile 1%, Lymphocyten 26% und Monocyten und Übergangsformen 10%. Kernhaltige rote Blutkörperchen: 1 auf 100 weiße. Thrombocyten 1468000. Stichprobe und Stauungsbindeprobe negativ.

Röntgen des Skeletes am 7. IV.: Bei der Untersuchung des Skeletes werden mit Ausnahme in der linken Fibula überall normale Verhältnisse angetroffen.

Hier ist gleich *oberhalb* der Mitte der Diaphyse eine zentrale Knochenzerstörung von ungefähr 37 mm Länge vorhanden, die den größeren Teil der Substanz des Knochens einnimmt und ziemlich scharf gegen den umgebenden Knochen abgegrenzt ist. Der Herd ist von einer spindelförmigen Auflagerung umgeben, die sich bis zum Fibulahals hinauf und fast bis zum Malleolus hinab erstreckt sowie

Abb. 1. Röntgenaufnahme der Unterbeine. (L = links; R = rechts.)

den Knochen sekundär umgibt. In der Mitte hat diese Auflagerung nicht die Dicke von 1 mm, weiter gegen die Enden zu erreicht sie einen Durchmesser von 2 und mehreren Millimeter. Im Gebiete des Herdes ist eine Anzahl kleinerer reiskorngroßer verdünnter Flecken vorhanden, die sicherlich Defekten in dieser Auflagerung entsprechen. Das Bild erinnert sehr stark an eine Spina ventosa, wie man sie zuweilen in den langen Röhrenknochen sieht. Es könnte sich um eine zentrale

Osteomyelitis, einen Knochenabsceß handeln, aber die geringe Reaktion des Knochens in der Umgebung spricht dagegen. Die Veränderungen können ebenso gut durch einen benignen Tumor, z. B. ein zentrales Fibrom oder ein Enchondrom verursacht sein (*Edling*).

Am 8. IV. wurde mit dem Gedanken an Gaucher eine Milzpunktion ausgeführt: Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung des Punktates zeigte sich, daß das Milzgewebe eine starke Geschwulst der Reticulumzellen der Stromkammern, mäßigen Blutgehalt und Einlagerung von polynucleären Leukocyten aufweist. Das Bild spricht für eine Septicämie (*Sjövall*).

Weber wiederholte Male negativ. — Eine Blutkultur am 11. IV. auf Agar und in Bouillon ergibt kein Wachstum.

Am 11. IV. wird vermerkt: Allgemeinzustand elend. Die Patientin wird sehr unruhig, sobald sie berührt wird. Appetit schlecht. Die Lippen rissig, blutend. — *Trotz des Röntgenbefundes kann keine Auftreibung an der Stelle der linken Fibula palpiert werden. Die Patientin markiert bei Versuchen dort zu palpieren auch keine besondere Empfindlichkeit.* — Größe der Milz unverändert. — Heute sind kleinere Blutungen am linken Unterschenkel, auf beiden Schenkeln, unter den Füßen, am Rumpf sowie am Hals und auf den Schläfen hinzugekommen. Keine Blutungen im Schlund oder im Mund.

Am 13. IV. neue Blutuntersuchung: Hgb. 40%, rote Blutkörperchen 2,5 Mill., weiße 8900. Die Differentialzählung ergibt: Neutrophile Leukocyten 69%, basophile 1%, eosinophile 1%, Lymphocyten 22% und Monocyten 7%. Kernhaltige rote Blutkörperchen 4 auf 200 weiße — Reticulocyten 73 pro 1000 rote.

Unter weiterer Abmagerung und etwas steigender Temperatur stirbt Patientin am 17. IV.

Differentialdiagnostische Erwägungen.

Der Fall bezieht sich auf ein 16 Monate altes Mädchen, das bis vor 3 Monaten vollkommen gesund gewesen ist. Da begann der linke Unterschenkel aus unbekannter Ursache anzuschwellen und die Stelle des Malleolus wurde druckempfindlich. Die Temperatur wurde nicht gemessen. Das Mädchen war indessen nicht fieberheiß und an der Stelle der Geschwulst konnte keine Rötung beobachtet werden. Sie lag nicht zu Bett. Nach einigen Wochen Behandlung mit Umschlägen verschwand die Geschwulst und das Mädchen schien wiederum gesund zu sein. Gut einen Monat später bekam die Patientin eine Purpura, und das Allgemeinbefinden verschlechterte sich schnell unter erheblicher Abmagerung. Es kommt Fieber hinzu. Ferner eine allgemeine Anschwellung von Lymphdrüsen, Milz und Leber. Die Untersuchung zeigt außer einer mäßigen Anämie von sekundärem Typus ein Blutbild mit etwas Neutrophilie sowie erhöhter Anzahl von Thrombocyten. Unter zunehmender Verschlechterung und hohem Fieber stirbt die Patientin. Das Röntgenbild entschleiert einen knochenzerstörenden Prozeß in der oberen Hälfte der linken Fibula. Ferner gibt eine Milzpunktion Aufschluß über geschwollene Retikelzellen und eine Vermehrung der polynuclearen Leukocyten in der Milz. Eine Blutkultur ergibt ein negatives Resultat.

In seiner Gänze erinnert das klinische Bild am meisten an eine Sepsis. Mit einer solchen Diagnose könnte der Knochenherd gut als Primärfokus: eine zentrale Osteomyelitis, vereinigt werden. Andererseits erscheint der Verlauf eigentümlich: Der Herd sitzt im oberen Teil der Fibula, während die Geschwulst gleich oberhalb des Malleolus sitzt; das Mädchen konnte gehen, auch als die Geschwulst am stärksten war. Sie hatte niemals gerötete Hautbedeckungen, und die Geschwulst ging zurück, obwohl der Herd auf alle Fälle nicht kleiner geworden ist. Ein höheres Fieber dürfte vor dem Hinzukommen der Blutungen wohl kaum vorgekommen sein. Auch das Röntgenbild spricht gegen eine Osteomyelitis. Und auch, nachdem diese röntgenologisch festgestellt worden ist, kann man an ihrer Stelle keine Anschwellung des Knochens und auch keine dortige Empfindlichkeit finden. Septische Osteomyeliten — an Tbc. kann ja nach der negativen Mantoux-Reaktion mit 1 mg Tuberkulin nicht gut gedacht werden — pflegen jedoch nicht so latent zu verlaufen, am allermindesten, wenn der Virus bei der Verbreitung mit so gewaltiger Heftigkeit, wie in diesem Falle auftritt.

Andererseits: *Gaucher* und *Niemann-Pick* sind auf Grund des Resultates der Milzpunktion ausgeschlossen. An Leukämie braucht nach der Blutuntersuchung nicht gedacht zu werden. Und wenn Knochenveränderungen bisweilen auch bei Leukämien nachweisbar sind, pflegen sie jedoch nicht solchen Umfang wie im vorliegenden Falle zu haben. Und der Knochenherd spricht bestimmt gegen diese Diagnose. An Zirkulationsstörungen als Ursache der erheblichen Splenomegalie kann man auch nicht denken. Es handelt sich offenbar um eine Allgemeinkrankheit. Und der Knochenherd erscheint da noch schwerer erklärbar.

Unter diesen Erwägungen sind wir doch bei der ersten Möglichkeit von Septicämie mit einem Primärfokus in der Form eines Herdes in der linken Fibula als das einzige uns bekannte Bild stehengeblieben, das alle Symptome erklären konnte, wobei wir uns vollkommen bewußt waren, daß der Knochenherd doch überraschend undeutliche Symptome gab. Die Patientin wurde mit der klinischen Diagnose Septicämie mit Herd in der linken Fibula zur Obduktion gesandt.

Die Sektion, 166/32 (Professor *Sjövall*) ergab: Reticulosis universalis (septica?) mit Knochenherd in der linken Fibula.

Die Leiche eines gut entwickelten Kindes mit einigermaßen guter Körperfülle. Hautfarbe blaß. Am Rumpf und auf den Extremitäten sind reichlich große und kleine Blutungen vorhanden. Gewöhnliche Leichenphänomene.

Hals- und Brustorgane werden in einem Zusammenhang herausgenommen. Beim Herausnehmen der ersten erstaunt man über die stark geschwollenen *Halslymphdrüsen*, die bis zu Walnußgröße erreichen und dunkelrote Farbe haben; ihre Konsistenz ist fest. Ihre Schnittfläche zeigt eine braungelb-dunkelrote Farbe. Auch im Mediastinum und in den Hilusgebieten sind Drüsen von gleichem Aussehen vorhanden.

Gewicht des *Thymus* 20 g. Seine Konsistenz ist hart und fest, und er ist von einer dicken Bindegewebskapsel umgeben. Die Schnittfläche zeigt fibröse Partien, abwechselnd mit dunkelroten mehr markigen Gebieten. — Schleimhaut im *Schlund* o. B. Die Tonsillen erscheinen vergrößert, sind aber ohne Beläge und haben keine eitrigen Pfropfen. — *Thyreoidea* o. B. — Die *Lungen* zeigen auf ihrer pleuralen Fläche und bei Einschnitten ein unregelmäßig fleckiges Aussehen mit eingesprengten roten Gebieten im hellen Lungenparenchym. Diese roten Partien sind nirgends größer als Hanfsamen, sie zeigen festere Konsistenz als die Umgebung, geben aber auf Druck keinen trüben Saft ab. Die Lungen zeigen im übrigen ein schön bullöses Emphysem. Eine sichere pneumonische Infiltration. kann nicht konstatiert werden, auch zeigen die Bronchien keinen fremden Inhalt. Das *Herz* zeigt einzelne subperikardiale Blutungen. Im übrigen ist es o. B.

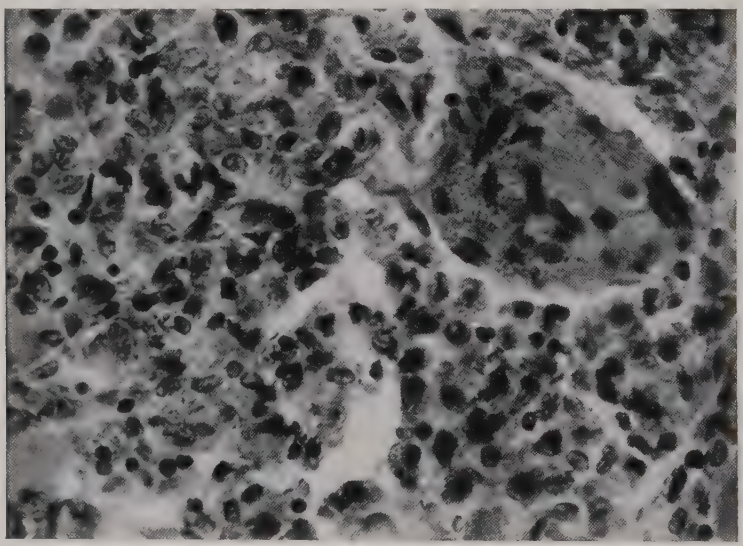


Abb. 2. Detailbild aus Thymus. (550/1, v. Gieson-Hämatoxylin.)

Peritoneum o. B. Die *Milz* ist stark vergrößert, sie wiegt 350 g und reicht mit ihrem unteren Pol fast bis zur Symphyse herab. Ihre Farbe ist braungelbdunkelrot, ihre Konsistenz fest. An ein paar Stellen findet man kleinere anämische Infarkte. Der Schnittrand ist scharf, das Parenchym nicht zerfallend. — Die *Leber* ist mäßig vergrößert, von ziemlich heller Farbe und zeigt auf der Schnittfläche eine verwaschene Zeichnung und eine unregelmäßig weißliche Zeichnung. *Nieren* o. B.

Auch in der Bauchhöhle treten die *retroperitonealen und mesenteriellen Lymphdrüsen* durch ihre Größe und ihre Farbe scharf hervor. Die retroperitonealen erreichen bis zu gut Haselnußgröße, und im Mesenterium sieht man die Lymphdrüsen als eine Aussaat von erbsen- bis zu bohnengroßen blutroten Knötchen zutage treten. Die *Därme* werden aufgeschnitten. Hierbei zeigt es sich, daß das lymphatische Gewebe mächtig angeschwollen ist. Im unteren Teil vom Ileum und im Colon, vor allem im Colon ascendens sind sämtliche Lymphknötchen stark vergrößert und haben dunkelrote Farbe. — Das *Gehirn* wurde nicht untersucht. — Bei der Herausnahme und dem Zerschneiden der *linken Fibula* stellt

sich heraus, daß der im Röntgenbild konstatierte Herd aus einem in der Diaphyse gelegenen Hohlraum besteht, der mit trübem Inhalt erfüllt ist und weiche, gallerteähnliche Wände hat. Makroskopisch konnte keine Eiterbildung festgestellt werden.

Die *mikroskopische Untersuchung* des Knochenherdes in der linken Fibula ergibt, daß es sich um einen Prozeß von subakuter Natur handelt (mäßig polynucleäre Leukocyten und zahlreiche, meistens große, Fettkörnerzellen und sogar vereinzelte Riesenzellen). Überall in den Organen eine starke reaktive Geschwulst der Reticuloendothelien, so auch in bezug auf das Thymusreticulum. In den Lymphdrüsen findet man eine deutliche Beimengung von polynucleären Leukocyten (*Sjövall*).

Der *Thymus* deutlich in ziemlich kleine Lappen aufgeteilt. Das Bindegewebe zwischen den Lappen ist vermehrt. Hier und da ist die Grenze zwischen ihnen jedoch auf Grund von diffus proliferierenden großen Zellen ziemlich undeutlich. Herde von roten Blutkörperchen und Eisenpigment in mäßiger Menge. — Zwischen Mark und Rinde besteht in den meisten Lobuli kein scharfer Unterschied. In einigen ist die Grenze angedeutet. Die Verschwommenheit wird dadurch hervorgerufen, daß das lymphocytäre Element sehr stark reduziert ist. Hier und da sieht man nekrotische Stellen mit Mengen von Blutpigment. Die Nekrosen sind ziemlich scharf begrenzt und machen an gewissen Stellen den Eindruck, ausgestanzt zu sein. Die *Hassal*schen Körperchen sind mit wenigen Ausnahmen fast verschwunden. Man findet oft auch in großen Schnitten (2 × 2 cm) keines, oder nur 1—2 solche, die durch Lage, Form und Färbung unterscheidbar sind.

Im großen besteht das ganze Thymusgewebe, wenn man von den Nekrosen und Blutungen absieht, aus ziemlich gleichartigen großen hellen polygonalen Zellen mit oft chromatinarmem, unregelmäßigem Kern. Diese Zellen liegen in Verbänden aneinander gedrückt und zeigen zahlreiche Mitosen. Diffus eingelagert unter diesen Zellen findet man Riesenzellen vom Langhans-Typus, die Zelltrümmer und Blutpigment phagocytiert haben. Sie können eine bedeutende Größe erreichen (Abb. 2).

In Mallory-Färbung tritt keine Veränderung des Bindegewebes zutage; dieses ist weder vermehrt noch vermindert. Desgleichen sind die Gefäße ohne sichere Veränderung. Die großen Zellen, die man in den Gefäßlumina finden kann, können während der Präparierung dahin gelangt sein.

Die *Milz* zeigt nur einen mäßigen Blutgehalt. In Schnitten erscheinen nur spärlich sehr kleine Sekundärknötchen. Die Sinusendothelien sind deutlich geschwollen und füllen oft das ganze Lumen aus. Ab und zu hat der Sinus nur mäßig geschwollene Endothelien. Am stärksten treten große helle Zellen hervor, die im Verband oder in Haufen liegen, und mit diffus zerstreuten Lymphocyten und in mäßiger Menge vorkommenden Leukocyten vermengt sind (siehe Abb. 3). Der Kern ist auch hier chromatinarm. Zahlreiche Mitosen. Häufig sind die Zellengrenzen vollkommen verwaschen und man bekommt den Eindruck eines Syncytiums. Das Bindegewebe ist nirgends, außer vielleicht in der Kapsel vermehrt. Hier und da, jedoch seltener als im Thymus, gewahrt man Riesenzellen vom gleichen Typus wie dort. — An gewissen Stellen liegen die großen hellen Zellen, die nirgends eine Schaumstruktur des Protoplasmas zeigen, in so dichten Verbänden, daß die Zirkulation offenbar unterbrochen worden ist. In Übereinstimmung hiermit findet man zerstreute nekrotische Herde und anämische Infarkten von größerer Ausdehnung.

In Fettfärbung mit Sudan, Scharlachrot und nach *Dietrich* findet man besonders um die nekrotischen Stellen, aber auch anderenorts, das Protoplasma in einem kleineren Teil der großen hellen Zellen mehr oder weniger von Fettkörnern ausgefüllt. In einem ziemlich großen Teil der proliferierenden Zellen wird Eisenpigment angetroffen, das herdweise in bedeutenden Mengen vorkommt.

Abb. 3. Milz. (250/1, v. Gieson-Hämatoxylin.)

Die *Leber* zeigt in Sudanfärbung eine erhebliche Einlagerung von Fett in den Leberzellen. Im allgemeinen kommt es in größter Menge in den Lobuli-peripherien vor, aber hier und da sieht man das Fett weit gegen das Zentrum vordringen. — Keine Bindegewebsvermehrung oder Zelleinlagerung. Die *Kupffer*schen Sternzellen sind mäßig geschwollen (Abb. 4) und reichen mit ihrem Protoplasma in die Lumina hinein, aber eine sichere Loslösung von ihnen kann nicht konstatiert

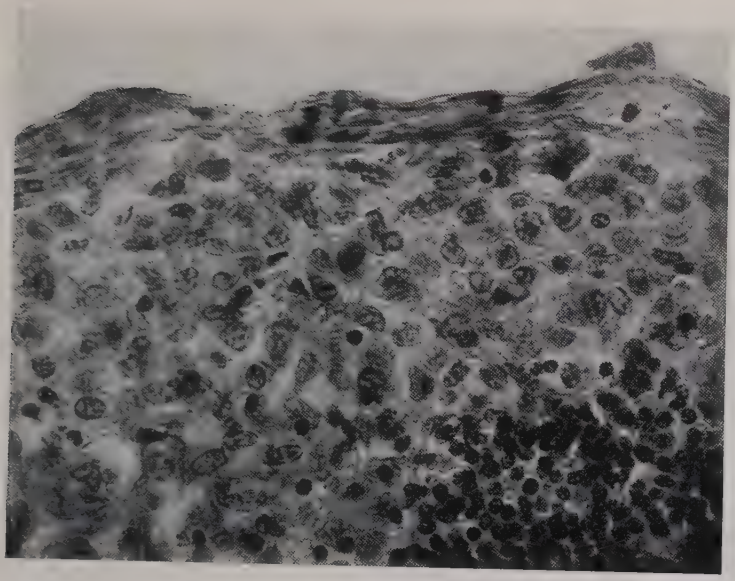


Abb. 5. MesenterialLymphdrüse. (550/1, v. Gieson-Hämotoxylin.) Sinus von geschwollenen Endothelien ganz ausgefüllt.

Abb. 4. Leber. (550/1, v. Gieson-Hämatoxylin.) Man sieht die geschwollenen Sternzellen in dem Lumen.

werden, wie auch keine stärkere Phagocytose. Keine Nekrosen, keine Riesenzellen. In der Leber kommt nur äußerst wenig Eisenpigment vor.

Die *Lymphdrüsen* zeigen alle, sowohl äußere wie innere, das gleiche Bild. Die gröbere Struktur wie auch die äußeren Grenzen sind vollkommen normal mit normaler Kapsel und davon ausgehenden Balken von Bindegewebe. Hier und da findet man jedoch sogar draußen im Bindegewebe eine mehr oder weniger

bedeutende Ansammlung von roten Blutkörperchen, Lymphocyten und (spärlich) Leukocyten. Sekundärknötchen gibt es, aber ihre Anzahl ist gering und sie sind klein und sie scheinen von der gleichen Art von proliferierenden großen hellen polygonalen Zellen, wie sie früher beschrieben worden sind, bedrängt zu werden. Die Sinusendothelien sind stark vermehrt und geschwollen und füllen an den meisten Stellen den Sinus ganz aus (siehe Abb. 5). An allen Stellen ist es voll von Mitosen. In dem Inneren der Lymphdrüsen zwischen den großen hellen Zellen findet man hier und da auch kleinere Riesenzellen; ferner kommen reichlich rote Blutkörperchen vor, an gewissen Stellen die Drüsen ganz durchsetzend, sowie Blutpigment in Menge. Außerdem werden kleinere zentrale Nekrosen beobachtet.

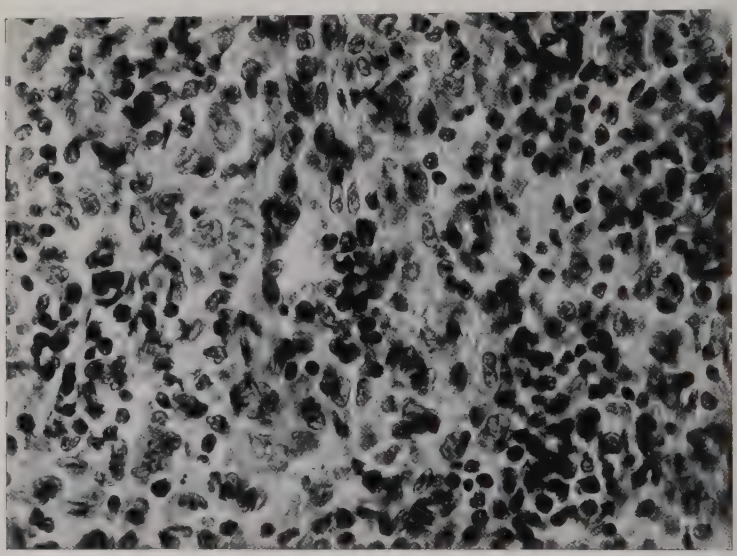


Abb. 6. Tonsille. (550/1, v. Gieson-Hämotoxylin.) Auch hier die großzellige Wucherung, die das lymphatische Gewebe verdrängt.

Eine Vermehrung des Bindegewebes kommt nicht vor.

Bei der Fettfärbung mit Sudan und nach *Dietrich* findet man auch in den Lymphdrüsen spärlich vorkommende fettkörnerbelastete Zellen, die offenbar zu den proliferierenden großen hellen Reticulumzellen gehören. In den Endothelzellen fehlt dagegen jedes Fett.

Die *Tonsillen*, die untersucht worden sind, zeigen die gleichen Veränderungen wie die Lymphdrüsen in Mediastinum, Mesenterium, Axillen und Inguinalis, die eben beschrieben worden sind (Abb. 6). Und dasselbe gilt für den mächtig angeschwollenen Follikelapparat des Darmes, wo man das gleiche monoton einförmige Bild mit vielleicht noch stärkerem Einschlag von Blutung und noch schwächerer Ausbildung von Sekundärknötchen wiederfindet.

Die *Lunge* zeigt, wie aus Abb. 7 hervorgeht, eine Struktur, die in hohem Grade überraschend ist. Die Alveolen sind in großen Gebieten ganz zusammengepreßt oder von den gleichen großen hellen einkernigen polygonalen Elementen erfüllt, die hier zunächst den Gedanken auf Alveolarepithelien lenken. In mächtigen strangförmigen Verbänden oder großen Haufen mit eingestreuten roten Blut-

körperchen und teilweise Lymphocyten machen sie in Schnitten den Eindruck eines eigentümlichen Mosaiks. Das Bindegewebe zwischen diesen Zellenhaufen und -strängen ist ziemlich zellenreich. Dagegen ist das faserbildende Bindegewebe nicht vermehrt. Die größeren Gefäße und Bronchien sind ohne Bemerkung. Die großen hellen Zellen sind an vielen Stellen in Fettfärbung mit Sudan mit Fetteinlagerungen versehen und erinnern, besonders wenn sie im Anschluß an Bronchien und Alveolen liegen, ganz an die sogenannten Herzfehlerzellen. Während also ein guter Teil des Lumens der Alveolen verlorengegangen ist, sieht man in anderen

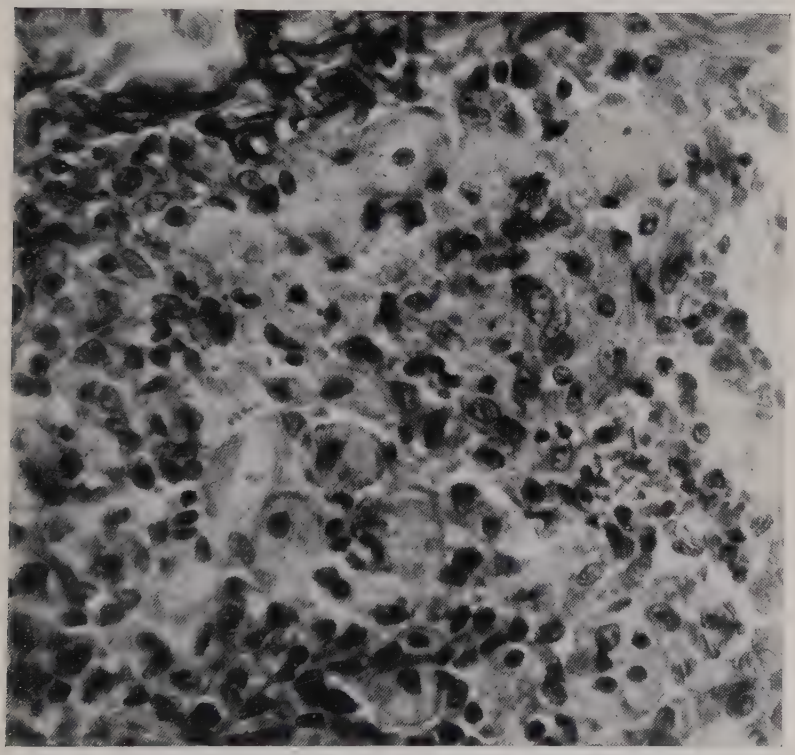


Abb. 7. Detailbild aus der Lunge. (550/1, v. Gieson-Hämatoxylin.)

Gebieten die Alveolen stark ausgespannt, konfluierend. Ein Teil der Alveolen zeigt ein spärliches fibrinöses Exsudat mit unbedeutender Beimengung von Leuko- oder Lymphocyten und ohne große Zellenelemente.

Das *Knochensystem:* Mikroskopisch wurde von diesem nur die linke Fibula untersucht, in der die Röntgenuntersuchung und die Obduktion einen cystischen Herd nachgewiesen haben. Unterhalb dieses Herdes zeigt das Knochenmark, auch histologisch, normales Aussehen.

Im Herde ist die normale Struktur ganz verschwunden. Gegen das Zentrum des Herdes besteht die Wand aus einem äußerst zellenreichen Gewebe mit ziemlich geringer Beimengung von Lympho- und Leukocyten, aber um so mehr von den gleichen großen hellen polygonalen und unregelmäßig geformten Zellenelementen, wie in den übrigen bisher beschriebenen Organen. Außerdem wurden ziemlich

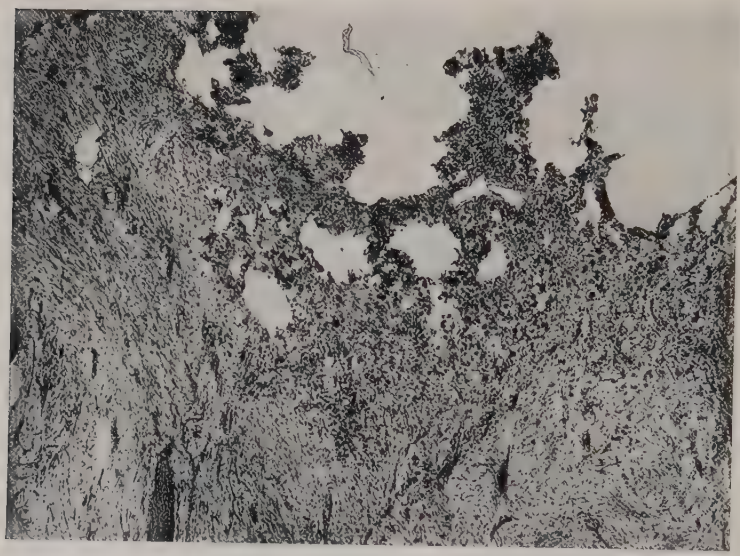


Abb. 8. Knochenherd. (Längsschnitt, 50/1, v. Gieson-Hämatoxylin.)

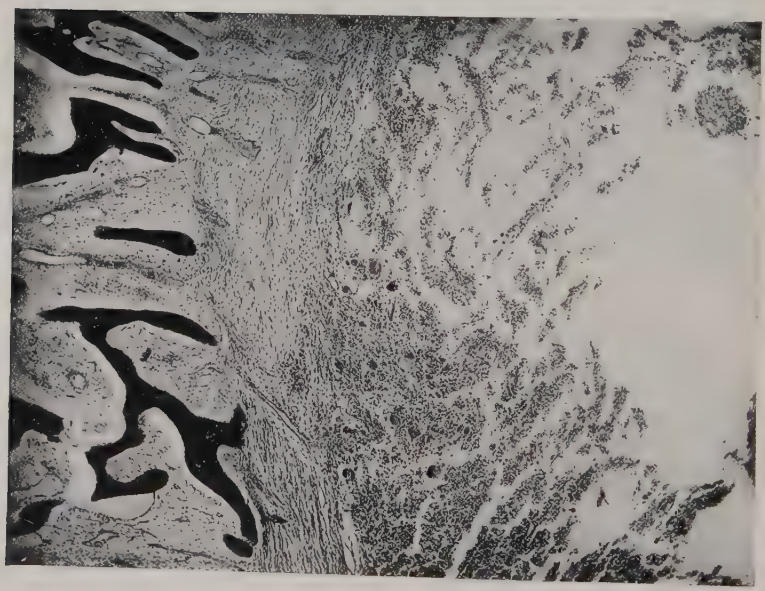


Abb. 9. Knochenherd. (Querschnitt, 50/1, v. Gieson-Hämatoxylin.)

reichlich Riesenzellen mit bis zu 10—12 Kernen angetroffen (siehe Abb. 8). Weiter vom Zentrum entfernt liegen die großen Zellen oft in dichten Haufen. Und noch weiter hinaus gegen die Peripherie wird das Ganze von einem ziemlich breiten Band von jungen spindelförmigen Bindegewebszellen abgegrenzt (siehe Abb. 9). — Die großen hellen Zellen können auch hier die gleiche Fetteinlagerung, die früher beschrieben worden ist, haben. Sie ist jedoch auch hier nicht konstant, oder besonders reichlich. — Noch weiter von der Mitte des Herdes entfernt findet man normales Knochengewebe mit Balken von gewöhnlichem Aussehen.

In keinem Organ sind besonders zahlreiche eosinophile Leukocyten vorhanden.

Nieren: Kein Befund.

Die *Haut* wurde leider nicht mikroskopisch untersucht.

Zusammenfassung.

Wenn wir die Resultate der mikroskopischen Untersuchung kurz zusammenfassen, ergibt sich folgendes:

In allen untersuchten Organen, mit Ausnahme der Nieren, handelt es sich um eine strang- oder haufenförmige mächtige Proliferation von großen hellen polygonalen Zellenelementen mit meistens chromatinarmem, unregelmäßigem Kern. Anordnung und Lage sprechen bestimmt dafür, daß es sich hier um proliferierende Retikel- und Endothelzellen sowie Histiocyten handelt. In der Milz, den Lymphdrüsen, den Tonsillen, aber vor allem im Thymus und in den Lungen — auf den Knochenherd wird später zurückgekommen — ist diese Proliferation so stark, daß die normale Struktur der Organe teilweise oder ganz verändert wird. Wir sehen ferner hier und da eine Ausbildung von Riesenzellen vom Langhans-Typus. Die Proliferation kann an gewissen Stellen so intensiv werden, daß Nekrosen und in der Milz anämische Infarkte (durch Druck) gebildet werden. Aber auch die Sinusendothelien nehmen an der Proliferation teil. Denn auch wenn man annehmen könnte, daß die Zellen im Sinus der Lymphdrüsen nicht vom dortigen Endothel herstammten, geht doch aus der Untersuchung hervor, daß die Capillarendothelzellen der Leber, die *Kupffer*schen Sternzellen, teilnehmen.

Die proliferierenden Zellen reichen allerdings hier und da bis zur Bindegewebskapsel rund um die Lymphdrüsen hinaus und in diese hinein, aber sie überschreiten niemals die Organgrenzen und infiltrieren niemals die Umgebung. Daß die Proliferation einen bedeutenden Einfluß auf die Zirkulation in den verschiedenen Organen hat, ist offenbar. Darauf kann vielleicht die Lebergeschwulst und die Fetteinlagerung in den Leberzellen hindeuten, dafür sprechen wohl auch die fast überall vorkommenden Blutungen älteren und jüngeren Datums, sowie schließlich die Nekrosen und die anämischen Infarkten. Für die Annahme, daß die Zirkulationsstörungen primär sein könnten, liegen keine Gründe vor.

Während dies für die meisten der untersuchten Organe gilt, steht der Knochenherd in einem gewissen Gegensatz hierzu. Wir haben dort ein

neues Element stärker ausgeprägt als an anderen Stellen, nämlich das starke Bindegewebe in der aus jungen Zellen gebildeten kapselartigen Begrenzung. Innerhalb der Kapsel finden wir die gleichen Zellenelemente wie in den anderen Organen. Ein sicheres Zeichen für eine eitrige Osteomyelitis oder eine kongenitale Cystenbildung ist nicht vorhanden, und die Cyste muß daher wohl als die Folge einer hier lokal stark ausgesprochenen Proliferation der Retikelzellen mit Anämisierung und nekrotischem Zerfall von Knochenmark und Balken gedeutet werden.

Wenn es sich um den Thymus handelt, entsteht noch eine Frage. Die Veränderungen in diesem Organ sind sehr stark. Es fragt sich nun, von wo die proliferierenden Zellen herstammen. Laut der nunmehr allgemein anerkannten Ansicht von *Hammar*, sind die Retikelzellen hier im großen von epithelialem Ursprung. Andererseits sind die proliferierenden Zellen im Thymus dem Aussehen nach identisch mit den Zellen im übrigen lymphoiden Apparat, die vom mesodermalen Reticulum herstammen. Es kommt auch im Thymus besonders um die Gefäße ein Bindegewebsreticulum vor, aber dieses ist sehr spärlich. *Guizetti* ist nun der Ansicht, daß die proliferierenden Zellen im Thymus sich nur von diesem herleiten sollen. Es scheint mir indessen, als ob sich hier ein in gewissem Maße unwesentliches Element in die Diskussion eingeschlichen hätte. In Präparaten kann bei so hochgradigen Veränderungen, wie in *Guizettis* und diesem Fall, der Ursprung nicht direkt nachgewiesen werden. Und schließlich handelt es sich wohl um eine Frage der Funktion und nicht des Ursprunges, auf die hier in erster Linie Rücksicht zu nehmen ist. Zellen mit gleichem Ansehen können gleiche Funktion haben, von wo sie auch herstammen mögen. Und sie reagieren in gleicher Weise — im großen — auf den gleichen Reiz, unabhängig, von wo sie herstammen. Dies dürfte wohl auf alle Fälle für so stark spezialdifferenzierte Zellen wie die reticularen Gültigkeit haben. Eine Stütze für die eine oder andere Ansicht in bezug auf die Genese der proliferierenden Zellen im Thymus geben jedenfalls, wie eben angeführt worden ist, die beschriebenen Fälle nicht.

In bezug auf die Lungen entsteht auch die Frage, von wo die in den Capillaren sich befindenden Zellen herstammen. Sind sie via die Blutbahnen von der Milz dahin gelangt — oder sind sie von der Umgebung eingewandert? In unserem Falle dürfte man wohl mit einer gewissen Sicherheit behaupten können, daß sie vom umgebenden Lungengewebe eingewandert sein müssen. Sonst würde man wohl ähnliche Herde in der Leber oder eine dortige starke Anschwellung und Loslösung von *Kupffer*schen Zellen finden. Dies läßt sich nicht beobachten, während es in *Guizettis* Fall eingetroffen ist.

Die Veränderung in ihrer Gänze ist ein diffuser, verallgemeinerter Prozeß ohne Tendenz, in Herden aufzutreten, abgesehen von der Knochen-

veränderung, in bezug auf die man indessen eingedenk sein muß, daß eine ausgedehntere Untersuchung mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zum Nachweis von kleineren Proliferationsherden (gleichwie in *Guizettis* Fall) auch im makroskopisch normalen Knochenmark geführt haben würde. Eine infiltrative Tendenz hat der Prozeß nicht; abgesehen von lokalem Verschwinden der Spongiosa des Knochenherdes, was wohl auf eine reine Druckatrophie zurückzuführen ist, fehlt ihm auch jeder destruktive Charakter. Deutlich ausgeprägte primäre regressive, zirkulatorische oder entzündliche Veränderungen sind nicht vorhanden und sind wahrscheinlich auch früher nicht vorgekommen.

Pathologisch-anatomische Differentialdiagnose: Wie aus der Zusammenfassung hervorgeht, zeigt das Bild gewisse Ähnlichkeiten mit gut bekannten krankhaften Veränderungen. Auf Grund der Riesenzellen und Nekrosen könnte vielleicht ein Verdacht auf Tuberkulose bestehen. Aber die proliferierenden Zellen gleichen in keiner Weise den Epitheloidzellen. Und ein Primärkomplex ist ebensowenig wie ältere Veränderungen zu entdecken. Die negative Mantoux-Reaktion mit 1 mg Tuberkulin spricht gleichwie das Bild in seiner Gänze, gegen die Diagnose Tuberkulose. Auch für Lues sind keinerlei Anhaltspunkte vorhanden.

Schwieriger ist eine Lymphogranulomatose auszuschließen. Diese hat ja im großen die gleiche Lokalisation. Aber ein eigentliches entzündliches Granulationsgewebe ist nirgends vorhanden. *Sternbergs* Zellen fehlen ganz und desgleichen die eosinophilen Leukocyten. Von einer Bindegewebsbildung sieht man keine Spur, außer in der Umgebung des Knochenherdes.

Leukämie, Pseudoleukämie und Myelom dürften gleichfalls ausgeschlossen werden können. In unserem Falle sind es weder Stammzellen der weißen Blutkörperchen noch Blutelemente überhaupt, die proliferieren. Im Gegenteil deutet das Bild überall deutlich auf das reticulo-endotheliale System, als den Ursprung der spezifischen Zellen in unserem Falle.

Schon die klinische Untersuchung führte indessen die Gedanken darauf, daß es sich um irgendeine Form der mehr oder weniger bekannten Stoffwechselstörungen handeln könnte, die unter den Namen Morbus Gaucher, Niemann-Pick und Christian-Schüller bekannt sind. Die Untersuchungen der letzten Jahre über diese Syndrome haben in gewissem Maße die Reihe der Symptome erweitert, die bei ihnen vorkommen können. Gegen Morbus Gaucher spricht bestimmt die *universelle starke* Geschwulst von äußeren und inneren Lymphdrüsen auf Grund von spezifischen Proliferationen, ferner das Fehlen von Zeichen für Sklerose in den Venenwänden sowie schließlich und entscheidend das Aussehen der Zellen in unserem Falle, das weder, wenn es sich um die Färbbarkeit der Zellen, noch wenn es sich um Form und Aussehen

der Kerne handelt, an die hyalin-scholligen Gaucher-Zellen erinnert. Bei Morbus Gaucher sind ferner Lungen, Thymus und Darm nicht engagiert. Besser stimmt die Lokalisation der Veränderungen in unserem Falle mit jenen bei Morbus Niemann-Pick überein. Aber man vermißt bereits bei der makroskopischen Untersuchung der Organe in unserem Falle ganz die fettige, glänzende, saftige Schnittfläche. Und bei der histologischen Untersuchung hat man in Übereinstimmung hiermit gar nicht den tropfenartigen, maulbeerenähnlichen Inhalt gefunden, der für die Nieman-Pick-Zellen so charakteristisch ist.

Für Morbus Christian-Schüller fehlen gleichfalls Anhaltspunkte im pathologisch-anatomischen Bild. Die Leber und die Milz sind hochgradig vergrößert. Die proliferierenden Zellen sind nicht einmal im Knochenherd konstant fetterfüllt. Ihre Proliferation geht nirgends von der Umgebung der Venen aus und liegt auch später nicht in der Schicht um die Gefäße. Die Veränderung, die die typischen ältesten Herde bei Christian-Schüllers Krankheit mit erhöhter Bindegewebsbildung und Einlagerung von lymphocytären Elementen erfahren, wird allerdings, besonders im Knochenherd, in unserem Falle wiedergefunden. Aber diese Ähnlichkeit dürfte, da das Aussehen der spezifischen Zellen so ganz von den bei Christian-Schüller sowohl in diesem Herde wie in den übrigen Organveränderungen abweicht, eine Motivierung für die Klassifikation des Falles als Morbus Christian-Schüller unmöglich machen, ganz besonders, da das klinische Bild kaum an diesen erinnert.

Diskussion.

A. Seltene Hepatosplenomegalieformen im Kindesalter.

Leichte Vergrößerungen der Milz und der Leber sind im Kindesalter, und namentlich im Säuglingsalter, eine ziemlich häufige Erscheinung, während die massiven Vergrößerungen bedeutend seltener sind. Was den Kliniker in hohem Grade frappiert, ist, daß Sepsis und Tuberkulose im frühen Kindesalter nur ganz selten bedeutende Milzvergrößerungen zur Folge haben, was dagegen in höheren Altern häufiger der Fall ist. Ebenso verhält es sich mit Typhus. Außer den Leukämien und der Anaemia pseudoleucaemica infantum sind es vor allem kongenitale Lues, Malaria und Lymphogranulomatose, mit denen man bei größeren Milztumoren zu rechnen hat, die nichts mit Zirkulationsstörungen zu tun haben.

Andererseits kommen jedoch namentlich im Kindesalter Krankheitsbilder vor, in denen die Hepatosplenomegalie als das am stärksten hervortretende, mächtig ausgebildete Symptom erscheint. Es handelt sich hierbei laut der gebräuchlichsten Auffassung um gewisse Störungen im Fettstoffwechsel. Am häufigsten unter diesen ist zweifellos Gauchers Krankheit, die auch am besten bekannt ist. Morbus Gaucher ist eine

exquisit chronische Krankheit (Dauer laut *Pick* im Mittel 19,3 Jahre), die meistens gerade auf Grund des Milztumors schon im Kindesalter diagnostiziert wird. Mädchen werden doppelt so oft befallen wie Knaben. Die Krankheit ist familiär in 33% aller Fälle laut *Pick*, in 25% laut *Cushing* and *Stout*. Die Milzvergrößerung ist immer das führende Symptom. Aber allmählich kommt auch eine Vergrößerung der Leber und der Lymphdrüsen hinzu. Die letzteren brauchen jedoch laut *Cushing* and *Stout* nicht engagiert zu sein. Interessant ist, daß das Knochensystem mehr oder weniger diffus angegriffen werden kann und ferner, daß die Conjunctiva bulbi und die Haut oft eine typische Färbung aufweisen. Das Blutbild zeigt eine mäßige Anämie mit Hgb. 55 und 3 Millionen Blutkörperchen im Mittel, aber die Anämie kann auch in Ausnahmefällen erheblich höheren Grad erreichen. *Pick* führt Hgb. 12 und rote Blutkörperchen 740000 als untere Grenze an. Die weißen Blutkörperchen kommen regelmäßig in verminderter Anzahl mit im Durchschnitt 4500 und einer unteren Grenze von 500 vor. Es soll eine gewisse Blutungstendenz vorliegen, vielleicht im Anschluß an die sinkende Thrombocytenzahl; jedoch sind Hautblutungen laut *Cushing* and *Stout* selten. Fieber soll nicht zum Bilde gehören. Daß febrile bis subfebrile Temperaturen jedoch ohne andere nachweisbare Ursache vorkommen können, hat *af Klercker* in seinem Fall 1927 nachgewiesen. In *Klerckers* Fall verschwand das Fieber nach Splenektomie. Unter Remissionen verläuft die Krankheit während Jahrzehnten, bis der Tod an einer interkurrenten Krankheit eintritt. Die Diagnose kann mittels Milzpunktion gesetzt, bzw. ausgeschlossen werden.

Ganz anders ist das klinische Bild bei Morbus Niemann-Pick. Mit einem Beginn im ersten Vierteljahr oder jedenfalls im ersten Lebensjahr, führt diese Krankheit binnen einiger Monate an Kachexie zum Tode. Die Krankheit ist angeboren oder jedenfalls familiär, und auch sie befällt meistens Mädchen. Außer Milz, Leber, Lymphdrüsen und Knochenmark werden auch Thymus, Lungen, Pankreas, Nieren, Herz, Muskeln, Drüsen und Gedärme angegriffen, aber die klinisch dort konstatierbaren Zeichen sind keineswegs immer auffällig. Die Lymphdrüsen brauchen nicht einmal geschwollen zu sein, besonders nicht die äußeren. Und die Lebervergrößerung kann unbedeutend sein. Es ist noch nicht gelungen, einen intra vitam feststellbaren Knochenherd nachzuweisen, insofern nicht *Herzenbergs* Fall trotz allem dieser Gruppe zuzurechnen ist, was jedoch nicht wahrscheinlich ist. Es kommt auch keine Verfärbung der Haut und keine Blutungstendenz vor. Das Blutbild zeigt eine Leukocytose oder normale Werte für die weißen Blutkörperchen. Die Milzpunktion ist auch in diesem Falle durch den Nachweis einer Lipoideinlagerung in den Zellen entscheidend. Ferner findet man einen hohen Cholesteringehalt im Blute.

In bezug auf das klinische Bild bei Christian-Schüllers Krankheit siehe weiter unten.

Außer diesen beiden relativ gut definierten Krankheitsbildern, wo die Milzvergrößerung das leitende Symptom ist und die pathologisch-anatomische Diagnose zweifellos gestellt werden kann, gibt es indessen einige Fälle von Splenomegalie von unklarerer Natur, Fälle, wo sogar erfahrene Pathologen, wie *Lubarsch*, *Pick* und *Henschen* zweifeln und sich mit einer so unbestimmten Diagnose begnügen müssen, wie „eine wahrscheinlich in erster Linie das Skelet ergreifende Krankheit, die mit einer eigenartigen Störung des Fett- und Lipoidstoffwechsels verbunden war" (*Lubarsch*).

Studiert man die Literatur — und hierbei besonders die pathologisch-anatomische, denn in der klinischen sind die Mitteilungen äußerst selten — so gibt es indessen Krankheitsbilder, die in gewissen Hinsichten an unseren eigenen Fall erinnern. Es sind dies vor allem jene Fälle, die von *Letterer*, *Krahn*, *Akiba* und *Guizetti* beschrieben worden sind, sowie möglicherweise einen Fall von *Schultz-Wermbter-Puhl*. Zum Vergleich werde ich in Kürze die Krankengeschichten und die Resultate der pathologisch-anatomischen Untersuchungen für diese Fälle mitteilen.

Akibas Fall (1926) war ein 10 Monate altes Mädchen, das 1 Woche vor der Aufnahme im Krankenhaus mit Fieber erkrankt ist und 2 Tage vor dem gleichen Zeitpunkt Hautblutungen bekommen hat. Bei der Untersuchung stellte sich heraus, daß sowohl oberflächliche wie tiefe Blutungen in der Haut vorhanden waren; beide Tonsillen waren belegt, die eine hatte eine tiefe Wunde. Ferner fand man eine Bronchitis sowie eine deutlich palpable Milz. Die Temperatur sank an den ersten Tagen, stieg aber 1 Woche nach der Aufnahme auf 39°. Gleichzeitig erschienen neue Blutungen und eine Enteritis. Die Temperatur zeigte im weiteren einen hohen Verlauf, und der allgemeine Zustand verschlechterte sich; es trat eine Pyodermie hinzu, und das Mädchen starb 5 Wochen nach der Aufnahme.

Die *Sektion* zeigte eine ulceröse Angina mit stark entzündlicher Anschwellung der Halslymphdrüsen, akuten Milztumor und follikuläre Colitis. In der Milz und in den Lymphdrüsen kleine Nekrosen. Aus diesem Grunde wurde eine mikroskopische Untersuchung angestellt, die ergab, daß das lymphatische Gewebe in allen untersuchten Teilen des lymphatischen Apparates reduziert und durch ein eigentümlich großzelliges, teils knotenförmiges, teils unregelmäßig herdförmig auftretendes Gewebe mit häufig nekrotischem Zentrum ersetzt war. Die Zellen müssen von den Reticulumzellen herstammen und in den Lymphdrüsen auch von den Sinusendothelien. — Die Leber zeigt ähnliche Herde mit Nekrosen.

Der Verf. glaubt an eine infektiöse Reaktion und hält eine Systemkrankheit für zweifelhaft.

Krahns Fall (1926) bezieht sich auf ein 5jähriges Mädchen, das seit 6 Monaten müde gewesen ist, schlechten Appetit und ab und zu Fieber gehabt hat. In der letzten Zeit auch Blut im Harn. Bei der Aufnahme in die Klinik 40,8°. Allgemeinbefinden elend. Alle Lymphdrüsen vergrößert, desgleichen die Leber, aber nicht die Milz. Im Harn Albumin, weiße Blutkörperchen und Zylinder. Blutkultur steril. Hochgradige Anämie. Thrombocyten 99000. Weiße Blutkörperchen 3000, bis auf 1600 sinkend, während Hgb. von 13 auf 42% steigt, und die roten Blutkörperchen von 1,06 auf 2,6 Millionen. Auf Adrenalininjektion keine Leukocytenausschwemmung.

Die *Sektion* zeigt eine vergrößerte Leber und eine vergrößerte Milz (Gewicht 85 g), allgemeine Lymphdrüsengeschwulst, rotes Knochenmark, Cystopyelitis, Abscesse in Lungen und Nieren, Anämie, subpleurale und subperikardiale Blutungen.

Histologisch: Nekrosen und Blutungen in Lymphdrüsen, Lungen, Milz und Leber, ferner in den Nieren, in der Blase und im Nierenbecken. Die Geschwulst der lymphatischen Organe beruht auf einer Hyperplasie von Reticulum- und Endothelzellen, welche Hyperplasie auch im Knochenmark und in der Leber angetroffen wird. Das lymphatische Gewebe ist in der Milz und den Lymphdrüsen ganz verdrängt.

Verf. glaubt an eine Reaktion infolge von Allgemeininfektion.

Schultz-Wermbter-Puhls Fall (1924) bezieht sich auf ein $2^3/_4$jähriges Mädchen, das nach Masern Schmerzen in der Stirn und im Genick und einige Tage später einen blauroten Tumor auf der Stirn bekommt, der incidiert wird, wobei Blut und Eiter entleert wurden. 1 Monat später Pulsationen am Schädel. 3 Monate später Anämie. Bei der Aufnahme in die Klinik 5 Monate nach den Masern keine erhöhte Temperatur, deutliche Pulsationen an der Stelle der Incision, wo ein handflächengroßer Defekt im Stirnbein palpiert wird, der auf die Schläfe und das Scheitelbein übergreift. Röntgen zeigt zwei kleinere Defekte im rechten Parietale. Protrusio des rechten Auges. Schlund o. B. Unbedeutend vergrößerte Drüsen am Hals. Die Milz ist geschwollen und reicht bis 5 cm unter den Arcus. Die Leber reicht 2 cm unter den Arcus. Im Harn Albumin und weiße Blutkörperchen. Anämie mit 1,2 Millionen rote und 6900 weiße Blutkörperchen. Hgb. 26%. Neutrophilie 77%. Wiederholter Pirquet negativ.

3 Wochen später Blutungen und Fieber. Kein Ikterus. Nach einer weiteren Woche neue Blutungen auch vom Darm. Trotz starker Blutneubildung sinkende Werte für Hgb. (14) und rote Blutkörperchen (980000). Weiße 17800. Mors nach 4 Wochen Aufenthalt im Krankenhaus.

Die *Sektion* zeigt außer den schon klinisch nachgewiesenen Defekten in der Stirnregion ausgebreitete solche in den Knochen der Schädelbasis, die in ein grob fibröses, braunpigmentiertes Gewebe umgewandelt worden sind. Die Lungen ungewöhnlich fest mit einem Netzwerk von weißen Strängen. Tracheale und bronchiale Lymphdrüsen geschwollen. Ihre Schnittfläche fleckig dunkelrot. Thymus klein (3 g). Die Milz sehr groß, Gewicht 300 g, mit fester Konsistenz und ganz erloschener Zeichnung. — Die Leber etwas groß, im Parenchym hier und da kleine Knoten. Im Darm ist der lymphatische Apparat erheblich geschwollen. Mesenteriale und retroperitoneale Lymphdrüsen bedeutend vergrößert, in der Form von Paketen. Im Schnitt sind sie fleckig und zeigen kleine graue Herde. — Im ganzen Knochensystem gelbweiße Einsprengungen in der Spongiosa, an Tumormetastasen erinnernd.

Histologisch: In allen Organen eine starke Proliferation von retikulären Elementen, vielleicht, besonders in der Leber, mit endothelialem Einschlag. Sie sind in Streifen oder Haufen angeordnet und im Zentrum oft nekrotisch. In der Umgebung der Herde fettkörnerbelastete Zellen von gleichem Aussehen. Bedeutende Blutungen und Eisenpigmentansammlungen kommen vor. Hier und da eine reichliche Beimengung von eosinophilen Leukocyten. So im Herz und im Pankreas. — Überall nur eine geringe Bindegewebswucherung.

Verf. glaubt an eine infektiöse Systemhyperplasie.

Guizettis Fall bezieht sich auf ein 3 Monate altes Kind, das seit 8 Tagen nach der Geburt in einem Säuglingsheim beobachtet worden ist. Im Alter von $2^1/_2$ Monaten Husten, Schnupfen und Fieber bis 38°. Das Allgemeinbefinden verschlechterte sich, weshalb Patientin ins Krankenhaus gebracht wurde. Bei der Aufnahme:

Elendes Allgemeinbefinden. Punktförmige Blutungen am Rumpf, auf den Beinen, im Mund und auf der Zunge. Schnupfen und Otitis. In der einen Lunge Zeichen für Pneumonie. Die Milz wird mehrere Finger breit unter dem Arcus palpiert, die Leber gleichfalls. Temperatur 38—39°. Mäßige Anämie. Im Harn Spuren von Eiweiß, weiße und rote Blutkörperchen. Röntgen zeigt fleckenförmige Verdichtungen im Lungenfeld. Ferner ist das proximale Diaphysenende des rechten Humerus verdickt und ziemlich gleichförmig aufgehellt. Die Rinde ist an dieser Stelle deutlich zu schmal. Während dem Aufenthalt im Krankenhaus, der 5 Tage währte, vermehrte Blutungen, die von Zeit zu Zeit auftraten. Ferner stellten sich Cyanose und Dyspnoe, Ödem an den Malleolen und gleich vor dem Tode eine mächtige lufthaltige Anschwellung auf beiden Seiten des Halses ein.

Die *Sektion* zeigte ausgebreitete Bronchopneumonien an beiden Seiten, ein hochgradiges interstitielles Emphysem in den Lungen, im vorderen Mediastinum, im Halsbindegewebe und im Herzsack. Zahlreiche Blutungen und Nekrosen im Thymus. Ein ungewöhnlich großer Milztumor (Gewicht 260 g), mäßige Lebervergrößerung. Eine große Cyste (3 × 2 cm) in der proximalen Humerusdiaphyse auf der rechten Seite. Allgemeine Anämie.

Histologisch findet man im *Thymus:* Eine deutliche Lobierung ohne Bindegewebsvermehrung. Sowohl im Parenchym wie im interlobularen Bindegewebe proliferierende große Zellen. Hier und da rote Blutkörperchen und Eisenpigment. Das lymphatische Gewebe ist zum größten Teil verschwunden. In den Proliferationen ausgebreitete Nekrosen und Blutungen, begrenzt von einer Schicht von platten Zellen, die als zu den *Hassal*schen Körperchen gehörig aufgefaßt werden müssen. Hier und da Riesenzellen von bedeutender Größe. — In der *Milz* eine gleichförmige Proliferation von großen Zellen, die in den Pulpamaschen liegen und als Nachkommen von Retikelzellen aufgefaßt werden müssen. Sie werden auch im Sinus angetroffen; entweder sind sie dahin gewandert, oder sie sind dort durch Proliferation aus dem Endothelium gebildet worden. — Die *Leber* ist verfettet. In den weiten Capillaren freie große Zellen und an ihren Wänden hypertrophische Endothelien, die im Begriffe stehen, sich frei zu machen. Außerdem kleine Herde von großen Zellen in den Acini. In den *Lymphdrüsen* wird das lymphatische Gewebe von den gleichen großen Zellen verdrängt, die gleichmäßig verteilt liegen und vom Reticulum herstammen müssen.

In der *Lunge* große Zellen in und um die Capillaren sowie in den Alveolen. Im *Knochenmark* findet man gleiche Zellen in einem feinen Reticulum wieder. In der Cyste eine hochgradige Zerstörung der Knochenbalken und eine Ausbildung eines zellenreichen Granulationsgewebes, das nur hier vorkommt. In allen Knochen eine Proliferation des retikulären Apparates.

Verf. glaubt an eine septisch verursachte reaktive Reticuloendotheliosis.

Der *Fall von Letterer* betrifft einen 6 Monate alten Knaben, Säugling. 10 Wochen vor der Aufnahme im Krankenhaus bekam Patient punktförmige Blutungen auf der Brust, dem Rücken und den Handflächen. Neues Auftreten solcher 4 und 2 Wochen vor dem gleichen Zeitpunkt. 7 Wochen vorher eine Otitis media, 3 Wochen darauf, also gleichzeitig mit dem zweiten Auftreten von Blutungen, Fieber bis zu 40° (Pneumonie?). Bei der Aufnahme stellt sich heraus, daß Patient sich in elendem Zustande befindet und einen pastösen Habitus aufweist. Gewicht 7740 g. Er hat am ganzen Körper bis zu erbsengroße Blutungen, die teilweise infiziert sind und in den Leistengegenden, den Axillen und am Halse sogar Zeichen zu Gangrän aufweisen. Alle äußeren Lymphdrüsen sind geschwollen. In der rechten Lunge Bronchopneumonien. Herz o. B. Temperatur 39°. — Die Leber reicht zwei Finger breit unter den Arcus, die Milz ist bedeutend vergrößert und wie ein harter Tumor zu palpieren. Im Harn nichts Pathologisches. Blutungen in

Schlund und *Mundhöhle*. Ekzem in den äußeren Gehörgängen. *Blut*: Rote Blutkörperchen 5,6 Millionen, weiße 26000. Sahli 65%. Die Differentialzählung ergibt für das Alter eine mäßige Neutrophilie und 8% Monocyten. Thrombocyten nicht vermehrt.

Unter zunehmender Verschlechterung stirbt der Patient 4 Tage später. Die *Sektion* zeigt Bronchopneumonien, Bronchitis und ein interstitielles Emphysem, sowie eine schwere Purpura. Erhebliche Milzvergrößerung (Gewicht nicht angegeben, Größe $7 \times 3 \times 2{,}5$ cm). Fettleber, Phlegmone, Otitis und ernste Anämie.

Die *histologische* Untersuchung zeigt, daß die Milz fast ganz ohne Follikel ist. Anstatt dessen besteht das Gewebe aus großen hellen Zellen, die sowohl diffus verteilt wie in Haufen liegen. Ein Teil der Knötchen nekrotisch. Außerdem Blutungen. Die großen hellen Zellen bilden deutlich ein Retikelzellenderivat. — In den *Lymphdrüsen* ist das spezifische Gewebe gleichfalls von proliferierenden Retikelzellen verdrängt. Auch hier Blutungen und Nekrosen. — An der Stelle des *Thymus* Mengen von nekrotischem Gewebe und Blutungen. — Die *Tonsillen* wie die Lymphdrüsen verändert. — Das *Knochenmark* reich an Retikelzellen. Hier und da kleine Herde von hellen Zellen. Im übrigen normal. Nirgends Nekrosen. — *Thyreoidea* ohne Bemerkung. Jedoch große helle Zellen in den Gefäßlumina. — Die *Nieren* zeigen eine trübe Schwellung. — In der *Colon*schleimhaut stark hypertrophierte Follikel mit vermehrter Anzahl interstitieller Zellen, die hier und da die Lymphocyten ganz verdrängen. Hier und da diffuse Blutungen. — In der *Haut* Blutungen mit großzelliger Proliferation rund um die Gefäße und in ihrer Adventitia. Die Blutungen liegen entweder in der Epidermis oder unter derselben und reichen dann bis zu den Papillen ins Corium hinein. In den Gefäßlumina hier und da große helle Zellen. — Die Leber zeigt eine Verfettung. Kein vermehrtes Bindegewebe. Die Kupferzellen sind geschwollen. In den Capillaren große helle Zellen.

Sämtliche Fälle beziehen sich auf das frühe Kindesalter. In sämtlichen Fällen ist das Allgemeinbefinden des Patienten ein elendes. In allen Fällen wird eine sehr starke Blutungstendenz angetroffen, am schwächsten im Falle von *Krahn*, am stärksten in den von *Guizetti*, *Letterer* und in meinem eigenen. In *Letterers* Fall sind die Blutungen, die — im Gegensatz zu den Verhältnissen bei *Gaucher* — auch, ja meistens, die Haut in Purpuraform engagieren, außerdem ziemlich stark infiziert. Die Temperatur ist gewöhnlich hoch. Im Falle von *Schultz-Wermbter-Puhl*, der auch in anderen Hinsichten von z. B. *Guizettis* und meinem eigenen abweicht, ist sie indessen normal. Im allgemeinen dürfte das hohe Fieber vom remittierenden Typus als Ausdruck für eine Infektion irgendeiner Art gedeutet worden sein. Einen solchen Gedankengang findet man auch in der Art der verschiedenen Verfasser, die Fälle zu besprechen. Die endgültige Diagnose lautet im allgemeinen ganz natürlich auf septisch bedingte reticuloendotheliale Reaktion. Man muß hierbei indessen bedenken, daß herabgekommene Individuen, besonders im Kindesalter, in hohem Grade akzidentellen Infektionen verschiedener Art ausgesetzt sind, am meisten in der Form von Pyodermie und Rhinopharyngitis, evtl. mit Otitis. Diese Leiden sind besonders in den Altern,

um die es sich hier handelt, so banale Erscheinungen bei Krankheiten der verschiedensten Art, daß man sicherlich mehr als einmal überlegen muß, bevor man ihnen die Rolle eines Primärfokus für einen krankhaften Prozeß von der Ausbreitung und Intensität zuerkennt, um die es sich hier handelt. Geht man die leider meistens ziemlich spärlichen Krankengeschichten in den Einzelheiten durch, findet man im Falle von *Akiba*, der nur eine Anamnese von einer Woche hat, eine Bronchitis sowie eine ulceröse Angina. Hier dürfte wohl die Angina am ehesten ein Ausdruck für den gleichen Prozeß sein, den wir in den übrigen Teilen des lymphatischen Systems wiederfinden. Man vergleiche nur die bedeutenden Veränderungen der Tonsillen sogar in meinem Falle, dem doch andere klinische Zeichen hierfür fehlen. Es besteht um so weniger Grund, eine „entzündliche Anschwellung der Halslymphdrüsen" besonders zu betonen, da sich bei mikroskopischer Untersuchung herausgestellt hat, daß sie ein sehr reduziertes lymphatisches Gewebe haben und in keiner Weise z. B. vom spezifischen Gewebe in der Milz und in der Leber abweichen. Die Pyodermie kommt in *Akibas* Fall im Krankenhaus hinzu, damit oben Gesagtes illustrierend. *Krahns* Fall ist älter und hat eine längere Krankengeschichte, ab und zu mit Fieber. Die Milzvergrößerung ist hier nicht besonders stark. Wir haben eine klare Harnwegeaffektion — über Bakterien fehlen jedoch Angaben — mit Abscessen in Lungen und Nieren und den bei Sepsis oft vorkommenden subperikardialen und subpleuralen Blutungen. Nur in diesem Falle von *Krahn* erachte ich die Diagnose infektiöse reticuloendotheliale Allgemeinreaktion trotz negativer Blutkultur als am wahrscheinlichsten, namentlich, da der Fall in vielen Hinsichten von den übrigen abweicht. *Schultz-Wermbter-Puhls* Fall zeigt auch, wie eben angedeutet wurde, erhebliche Abweichungen von den übrigen. Vor allem, was das Alter betrifft. Der Verlauf ist, gleichwie in *Krahns* Fall, von längerer Dauer. Seine Initialsymptome erinnern in hohem Grade, wie später hervorgehoben werden soll, an ein anderes seltenes Krankheitsbild, nämlich an Morbus Christian. Die Blutungen kommen sub finem vitae. Fieber ist nicht vorhanden. Der Harn zeigt allerdings Albumin und weiße Blutkörperchen, aber keine Bakterien. Überhaupt muß man fast $^1/_2$ Jahr in der Anamnese zurückgehen, um eine sichere Infektion zu finden (Morbilli). Aber bei einem Studium der Krankengeschichten von Morbus Christian zeigt sich, daß auch bei diesem eine solche Infektion in der Anamnese oft vorgekommen ist. Und bei Morbus Christian ist man doch mehr und mehr dazu übergegangen, seinen Charakter als Stoffwechselstörung mit vor allem hohen Cholesteringehalt im Blute hervorzuheben, ob mit Recht oder nicht, mag hier dahin gestellt bleiben. Jedenfalls neige ich mehr dazu, im Falle von *Schultz-Wermbter-Puhl* an Morbus Christian zu denken als an eine infektiöse Systemhyperplasie. Er kann jedoch pathologisch-

anatomisch nicht zu Morbus Christian gerechnet werden, auch wenn das klinische Bild und der Verlauf an denselben erinnern.

Während die Fälle von *Krahn* und *Schultz-Wermbter-Puhl* in bezug auf das klinische Bild von meinem Falle abweichen, stimmt *Guizettis* mit demselben fast in allen Einzelheiten überein. *Guizettis* Fall ist sehr genau beobachtet, da er seit dem Alter von 1 Woche in einem Kinderheim gepflegt worden ist. Im Anschluß an Schnupfen, Nasenbluten und Husten, offenbar auch Otitis, verschlechtert sich das Allgemeinbefinden binnen 14 Tagen so stark, daß Krankenhauspflege notwendig erscheint. Bei der Aufnahme in demselben (im Alter von 3 Monaten) hatte Patientin ein elendes Allgemeinbefinden sowie eine Temperatur von 38—39°, punktförmige Blutungen am ganzen Körper sowie in der Mundhöhle. Im Harn Albumin, rote und weiße Blutkörperchen, aber keine Bakterien. Nach 5tägigem Aufenthalt im Krankenhaus unter wiederholten Hautblutungen Mors mit terminalem Emphysem im Mediastinum und in der Subcutis. Schon intra vitam werden ein cystischer Knochenherd im Humerus und Pneumonien konstatiert. In bezug auf die Lymphdrüsen liegen keine Angaben vor. Dagegen ist die Milz mächtig angeschwollen und auch die Leber ist vergrößert. In diesem Falle den Schnupfen als Primärfokus für die Infektion anzunehmen, die binnen 14 Tagen eine so erhebliche Milz-Lebergeschwulst hervorgerufen hat, kann allerdings berechtigt sein. Aber gerade der Umstand, daß es sich hier um eine so banale Infektion und überdies an einem Säugling handelt, veranlaßt wohl, daß man ein wenig Zweifel bekommt. Wenn man dann den Knochenherd beobachtet, der die bedeutende Größe von 3×2 cm hat, fragt man sich, ob auch dieser binnen den 19 Tagen, da das Kind Schnupfen gehabt hat, ausgebildet worden ist. Eine hämorrhagische Diathese im Anschluß an Schnupfen dürfte gleichfalls zu den Seltenheiten gehören. Und wenn dann die Sektion über die gewaltigen Veränderungen z. B. in den Lungen Aufschluß gibt, fragt man sich wohl, ob es trotz allem nicht wahrscheinlicher ist, daß der Schnupfen und die Otitis eine Infektion darstellen, die ein stark herabgekommenes Individuum befallen hat. Wie ein solcher Verlauf in Wirklichkeit aussieht, wird gut durch *Letterers* Fall illustriert. Es handelt sich, wie oben erwähnt worden ist, um einen 6 Monate alten Säugling, der schon 10 Wochen vor der Aufnahme in der Klinik Hautblutungen am Rumpf und auf den Händen gehabt hat. 3 Wochen später bekam er Otitis media und nach weiteren 3 Wochen hohes Fieber, das im Zusammenhang mit einer Pneumonie gesetzt wurde. Andere Symptome für diese fehlen indessen. Anstatt dessen kam gleichzeitig mit dem Fieber ein neuer Schub von Purpurablutungen, und 2 Wochen später abermals ein neuer Schub mit Hautblutungen. Die Ansicht aller Verfasser, die in diesem Falle die Otitis als die Infektion betrachten, die die Reticuloendotheliose

ausgelöst hat, erachte ich als ganz unbegründet. Der Patient hatte doch schon 3 Wochen vor der Otitis eine klare Purpura. Ob diese mit Fieber verbunden war, wissen wir nicht. Dagegen ist der nächste Schub von Hautblutungen mit einer Temperaturerhöhung bis auf 40° vereinigt. Nur auf Grund dieses Symptomes den Verdacht auf Pneumonie zu hegen, dazu besteht wohl kein Grund. Daß die Temperatur sich während des Aufenthaltes im Krankenhaus hoch hält, kann gut sowohl durch die Pneumonien, wie die Pyodermie mit ihren Phlegmonen, erklärt werden. Aber keines von diesen Leiden dürfte die erhebliche Milzgeschwulst und die Leberhypertrophie erklären können. Die pathologisch-anatomische Untersuchung zeigt auch, daß wir es mit einer ganz anderen Form von Veränderungen zu tun haben, die nicht den bei Sepsis gewöhnlichen gleichen.

Was ich mit dieser Diskussion sagen will, ist folgendes: Unter den 6 Fällen von Hepatosplenomegalie im Kindesalter, die in der Literatur beschrieben worden sind, ohne auf früher bekannte, gut definierte Krankheitsbilder zurückgeführt werden zu können, betrachte ich den Fall von *Schultz-Wermbter-Puhl* als in einer Gruppe für sich stehend, und in bezug auf Lokalisation (Schädelknochenveränderungen, Exophthalmus), Verlauf und Symptomen an Morbus Christian erinnernd. Er kann jedoch nicht dahin gerechnet werden, da eine Lipoidphagocytose fehlt und ferner eine gewisse Eosinophilie in den Geweben vorhanden ist. *Krahns* Fall zeigt einen klar infektiösen Prozeß im Gang (Cystopyelitis), mit septischen Metastasen in verschiedenen Organen. Der Verlauf ist in diesem Falle von längerer Dauer. Ohne direkt auf eine infektiöse Ätiologie schließen zu wollen, dürfte man in erster Linie darauf angewiesen sein, den septischen Prozeß als die Ursache aller Organveränderungen aufzufassen. In meinem eigenen Falle, gleichwie in *Letterers*, fehlen eine nachweisbare Eintrittspforte und ein Primärherd für die Infektion. In *Guizettis* Fall ist die Eintrittspforte zumindestens unsicher, in *Akibas* Fall dürften die Tonsillenveränderungen ebensogut Teilsymptome wie Primärfoki für die Krankheit in ihrer Gänze sein können.

Wird im folgenden daher von den Fällen von *Schultz-Wermbter-Puhl* und von *Krahn* abgesehen, so verbleiben die anderen 4. Ein näheres Studium des klinischen Bildes und des Verlaufes in diesen Fällen zeigt eine überraschende Gleichförmigkeit. In allen Fällen handelt es sich um Säuglinge. Der Verlauf ist in allen Fällen sehr heftig und führt binnen einigen Monaten zum Tode. Fieber kommt in allen Fällen vor. In einigen kann es als sekundär bedingt aufgefaßt werden, in meinem eigenen Falle kommt indessen die gleiche hohe Temperatur ohne nachweisbare Komplikation vor. Es ist daher wahrscheinlich, daß das Fieber von der Krankheit selbst verursacht werden kann. Außer der bedeutenden

Milz-Lebervergrößerung ist eine ausgeprägte hämorrhagische Diathese für die in Rede stehende Krankheit typisch. Sie ist — im Gegensatz zu den Verhältnissen bei *Gaucher* — in der Haut am ausgesprochensten; es kommen auch Schleimhautblutungen vor, aber solchenfalls niemals auf die Gingiva lokalisiert, wie bei Morbus Christian. Werden die Lungen von dem spezifischen Prozeß angegriffen, so wird dies häufig als Bronchopneumonie oder Bronchitis aufgefaßt und verursacht auch fehlerhafte Deutungen der Röntgenbilder. Die Dyspnoe, die sicherlich, wenigstens teilweise, von den genannten Lungenveränderungen hervorgerufen wird — teilweise wird sie vielleicht durch die Anämie verursacht — kann eine gewaltige Stärke erreichen und zu interstitiellem Emphysem in den Lungen, im Mediastinum, ja in der Haut am Halse, führen. Die Lymphdrüsen sind mehr oder weniger allgemein geschwollen. *Guizettis* Beschreibung sagt nichts darüber, ob die äußeren Drüsen geschwollen sind (im Sektionsbericht werden sie als vergrößert angeführt); in den 3 übrigen Fällen sind sie groß. Von besonderem Interesse ist, daß 2 von den Fällen, die intra vitam auf Knochenveränderungen untersucht worden sind, solche in einer Form zeigten, die von den Knochenveränderungen im Röntgenbilde bei Morbus Gaucher abwichen. Sie erscheinen als gut abgegrenzte große cystische Defekte in der Spongiosa der langen Röhrenknochen, und lassen die Corticalis frei und unbeschädigt. An den Stellen dieser Knochendefekte, die in gewissem Maße an entsprechende Schädeldefekte bei Morbus Christian und im Fall von *Schultz-Wermbter-Puhl* erinnern, kommt keine Geschwulst, Hautrötung oder Empfindlichkeit vor. In den übrigen 2 Fällen wurde, soweit ich finden kann, das Skelet nicht mit Röntgen oder systematisch nach dem Tode untersucht. Aber die im Knochenmark ausgeführten Stichproben zeigten kleinere Veränderungen von gleicher Natur, wie in den übrigen Organen. Sie dürften intra vitam mit Röntgen wohl kaum zu diagnostizieren gewesen sein.

Das Blutbild zeigt in den angeführten 4 Fällen nichts besonders Typisches. Siehe die beigefügte Tabelle über die Blutuntersuchungen.

In allen Fällen liegt ein gewisser Grad von Anämie vor. Er ist in allen Fällen von sekundärer Natur, in *Letterers* sieht man ihn nur in der

Fall	Hgb. %	Rote	Weiße	Neutrophile %	Lymphocyten %	Monocyten %
Letterer	65	5600000	26000	56	25	8
Akiba	—	—	—	—	—	—
Guizetti	10,2 Oxy-Hgb.	3000000	15300	44	46	9
Eigener Fall. . . .	40	2400000	12500	62	26	10
desgl. (10 Tage spät.)	40	2500000	8900	69	22	7

Form einer Hämoglobinverminderung. In bezug auf die Ursache der Anämie könnte man an zwei Ursachen denken. Der Prozeß greift das Knochenmark an, weshalb man vermuten könnte, daß die Anämie durch eine mangelhafte Neubildung verursacht wird. Indessen zeigt eine nähere Untersuchung, daß *Guizettis* Fall wie mein eigener, bis zu 2 Normoblasten auf 100 weißen Blutkörperchen haben. Und eine Spezialfärbung gibt 73‰; Reticulocyten in meinem Falle, es ist also eine sehr lebhafte Blutregeneration vorhanden.

Die Annahme von *Ühlinger*, einer verminderten Blutbildung durch Verdrängung des spezifisch blutbildenden Parenchyms im Knochenmark durch Retikelzellenproliferation, trifft demnach in unseren Fällen nicht zu. Und ebensowenig gilt, daß alle Retikulosen eine ernste Anämie haben. Von einer erschwerten Passage durch das Knochenmark ist auch keine Spur zu finden. Da trotzdem in beiden Fällen die Anzahl der roten Blutkörperchen deutlich vermindert ist, müssen ein erhöhter Blutzerfall oder Blutungen die Senkung erklären. Ein Ikterus kommt nicht vor. Aber die Blutungen treten ja schon bei der klinischen Untersuchung der Hautoberfläche und noch mehr bei der Obduktion in, praktisch genommen, allen Organen zutage. Sie müssen als Ursache der Anämie aufgefaßt werden und damit stimmt ja auch ihr mäßiger Grad und sekundärer Charakter überein. Als Ursache und zu den Blutungen beitragend, könnte man an eine Verminderung der Anzahl der Thrombocyten denken. In *Letterers* Fall sind sie nicht vermehrt, in meinem eigenen Fall sind sie dagegen stark vermehrt und zeigen 1500000 pro Kubikmillimeter. Hierbei muß man indessen beachten, daß sie nach der Methode von *Kristenson* gezählt sind, die etwas höhere Normalwerte liefert, als die von *Fonio*. In den anderen 2 Fällen fehlen Angaben über ihr Verhalten.

Die Anzahl der weißen Blutkörperchen ist in *Akibas* Fall nicht untersucht, in *Letterers* ist sie mäßig erhöht (hier war ja auch eine Pyodermie und eine Otitis vorhanden!) sowie in meinem eigenen Falle ungefähr normal oder — bei der späteren Zählung — vielleicht sogar etwas zu niedrig mit Rücksicht auf die betreffende Temperatur. Eigentlich würde man, wenn man das pathologisch-anatomische Bild sieht, erwarten, daß ihre Anzahl in Analogie mit den Verhältnissen bei *Gaucher* und z. B. Lymphogranulomatose, stärker vermindert sein sollte. Auch im qualitativen weißen Blutkörperchenbild sind keine deutlichen Verschiebungen wahrzunehmen. Daß in *Letterers* Fall eine gewisse Neutrophilie vorliegt, wird ohne Schwierigkeit durch die Komplikationen erklärt, die in diesem Falle vorhanden gewesen sind. Besonders sei hervorgehoben, daß in keinem der Fälle eine sichere Vermehrung der monocytären Elemente vorhanden gewesen ist. Dies ist jedoch angesichts des pathologisch-anatomischen Bildes überraschend und be-

merkenswert. Im Anschluß an *Aschoffs* Lehre könnte man sich dies ja darauf beruhend vorstellen, daß diese Zellen gründlich abgesiebt werden und hierbei vor allem in den Capillaren der Lungen sitzen blieben. Das pathologisch-anatomische Bild der Lungen in unserem Falle würde ein solches Verhalten sehr wohl als möglich erscheinen lassen. Solchenfalls sollte man indessen bei der histologischen Untersuchung vor allem der Leber, solche Zellen auf dem Wege zum Herz und zu den Lungen antreffen. Dies trifft im Falle von *Guizetti* zu, aber nicht in den anderen Fällen. Im strömenden Blut konnten sie in diesen nirgends in vermehrter Anzahl nachgewiesen werden. Und die Leber, wo auch das erste Abseihen der von der Milz kommenden Elemente stattfinden sollte, ist z. B. in unserem Falle ganz frei von solchen metastatischen Herden, wo jedoch die Lungen eine so starke Zellenanhäufung aufweisen. In den Fällen, in denen die Leber herdförmige Proliferationen oder Nekrosen aufweist, gehen diese von den Adventitiazellen des periportalen Bindegewebes aus oder vielleicht von den eigenen Endothelzellen der Leber. Wie diese Erscheinung erklärt werden soll, ist schwer zu sagen. Es ist ja ganz analog mit den Verhältnissen bei den Pseudoleukämien.

Eine, in einigen Fällen auf Grund des Sepsisverdachtes, den das klinische Bild hervorgerufen hat, ausgeführte Blutkultur, ist negativ ausgefallen. Dies besagt jedoch recht wenig. Andererseits muß man sich auch gegenüber den Versuchen in hohem Grade skeptisch verhalten, die Streptokokkenfunde in Organteilen bei der Sektion als einen entscheidenden Beweis für ihre Bedeutung als ätiologischen Faktoren anführen. Es ist doch eine allgemein anerkannte Erfahrung, daß bei Individuen mit herabgesetztem Allgemeinbefinden, besonders sub finem vitae, verschiedene Mikroorganismen in die Blutbahnen eindringen und in den verschiedensten Organen angetroffen werden können, ohne irgendwelche Bedeutung als Ursache für die Krankheit als solche oder für ihren Verlauf zu haben.

Die Milzpunktion gibt insofern bessere Aufschlüsse, indem mit derselben Gaucher und Niemann-Pick ausgeschlossen werden können. Sie haben ja jede für sich eine typische Phagocytose in den geschwollenen Reticulumzellen, was in unserer Gruppe nicht nachgewiesen werden kann.

Zusammenfassung.

Es handelt sich also in den 4 Fällen, die ich zu dieser Gruppe von Hepatosplenomegalien im Kindesalter rechne, um ein klinisches Bild, das durch folgende Punkte charakterisiert werden kann.

1. Bedeutende Milzgeschwulst und mäßige bis große Lebergeschwulst.

2. Starke Blutungstendenz, vor allem in der Form von Purpura, aber auch mit Schleimhautblutungen. Auch in den inneren Organen werden Blutungen angetroffen.

3. Das Knochensystem kann in der Form von beträchtlichen cystischen Herden angegriffen werden (in unseren Fällen in den langen Röhrenknochen). Solchenfalls können sie natürlich klinisch beurteilt und mit Röntgen nachgewiesen werden. Durch Palpation können sie dagegen — wenigstens in den bisher bekannten Fällen — nicht konstatiert werden. Indessen können Veränderungen post mortem im Knochenmark auch in den übrigen Fällen nachgewiesen werden; aber sie sind von solcher Art, daß sie klinisch nicht gut festgestellt werden können.

4. Die Lymphdrüsen — auch die äußeren — sind mehr oder weniger universell angeschwollen. Sie können zuweilen bedeutende Größe erreichen. Die verschiedenen Drüsen sind ganz frei voneinander und der Umgebung; sie sind, soweit ich beurteilen kann, ziemlich unempfindlich.

5. Das Blutbild zeigt eine leichte bis mäßige Anämie von sekundärem Typus. Die Anzahl der Thrombocyten ist nicht vermindert. In einem Falle zeigen sie eine deutliche Vermehrung bei wiederholten Hautblutungen. Die weißen Blutkörperchen zeigen normale oder etwas verminderte Anzahl. Es ist keine deutliche Monocytose nachweisbar. Die in einem der Fälle vorkommende mäßige Neutrophilie kann durch gleichzeitig stattfindende komplizierende infektiöse Prozesse erklärt werden.

6. Die Milzpunktion liefert ein Gewebe, in dem die reticuloendothelialen Zellen mehr oder weniger stark angeschwollen, ohne Lipoidphagocytose sind und keinen Inhalt von Gaucher-Natur zeigen.

7. Die Krankheit ist weder familiär noch hereditär und kommt, soweit man bisher weiß, in dieser Form nur im frühesten Kindesalter, inbesondere im Säuglingsalter, vor. Sie setzt akut ohne Vorboten oder im Anschluß an eine banale Infektion ein und führt unter weiterer Verschlechterung des Allgemeinbefindens binnen einiger Wochen oder Monate zum Tode. Im Verlauf tritt konstant Fieber auf.

8. Das pathologisch-anatomische Bild zeigt eine generelle Hyperplasie der Zellen des reticuloendothelialen Systems, die im lymphoiden Apparat die Lymphocyten mehr oder weniger vollständig verdrängen, im Knochensystem (durch Druckatrophie?) den Untergang der Spongiosa und die Bildung von cystischen Hohlräumen oder in weniger ausgeprägten Fällen eine herdweise vorkommende Proliferation der in Rede stehenden Zellen verursachen. In dem Thymus, der Lunge und der Haut gleichwie im Follikelapparat des Darms, kommen mehr oder weniger mächtige Anhäufungen von gleichen Zellen in starker Proliferation vor. Überall mehr oder weniger ausgebreitete Blutungen. Nirgends

eine konstante Einlagerung von Fett oder lipoidartigen Stoffen, auch nicht von Gaucher-Substanz. Das Wachstum der Zellen erfolgt so schnell, daß Nekrosen entstehen, ja, sogar anämische Infarkte, und in den Lungen ein interstitielles Emphysem. Keine Beimengung von eosinophilen Leukocyten in den Geweben. Nur um die Knochenherde eine Bindegewebsreaktion.

B. Reticuloendotheliosen im Kindesalter.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung unseres Falles wie der oben angeführten anderen 5 Fälle ergab, daß es sich um eine mehr oder weniger generelle Wucherung der Zellen des reticuloendothelialen Systems handelt, also um eine sog. Reticuloendotheliose. In bezug auf diese ist, wie früher hervorgehoben wurde, während den letzten Jahren einiges Material an den Tag gekommen, um die nicht besonders zahlreichen Fälle in gewisse Gruppen einteilen zu können. Leider erschwert unsere mangelhafte Kenntnis der verschiedenen Funktionen dieses Systems, eine klare Einteilung. Und in gleichhohem Grade wird eine solche durch unsere vollständige Unkenntnis mit Hinsicht auf die ätiologischen Momente bei Störungen in demselben erschwert.

Am klarsten liegen nach den Untersuchungen von v. a. *Epstein* die Verhältnisse bei Gaucher, Christian-Schüller und Nieman-Pick, wo mehr oder weniger bestimmte Substanzen als Inhalt der Zellen auftreten. Daß es sich hier um Störungen im Stoffwechsel handeln muß, dürfte wohl klar sein, ob nun die Stoffe den Zellen vom Blute aufgezwungen werden, wo sie in gesteigerter Menge vorkommen (z. B. das Cholesterin in wenigstens einem Teil der Fälle von Christian-Schüller und Niemann-Pick) oder so, daß die eigenen Zellen des reticuloendothelialen Systems das Vermögen verlieren, diese Stoffe zu verarbeiten und wieder abzugeben, in Analogie mit den Verhältnissen bei der Hämochromatose laut *Eppinger*.

Schwierig erscheint es jedoch, die Formen von Lipoidphagocytose im reticuloendothelialen System zu erklären, die mehr lokal begrenzt sind, wie in Fällen von Morbus Christian-Schüller. Diese Krankheit, oder richtiger gesagt, dieses Syndrom, umfaßt 3 Symptome: 1. Defekte in den Knochen des Schädels, aber auch in den Röhrenknochen und in den Rippen von mehr oder weniger cystischer Art, 2. Exophthalmus und Diabetes insipidus, 3. Verfärbung der Haut in der Form von Pigmenteinlagerung in den dortigen Retikelzellenherden. Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung findet man konstant eine Lipoideinlagerung in den hypertrophierenden Retikelzellen und im Blute einen hohen Cholesteringehalt. Was in diesem Syndrom besonders schwer zu erklären ist, dürfte die Erscheinung sein, daß die Milz und die Lymphdrüsen gleichwie die Leber nicht an der Phagocytose teilnehmen,

wenn diese nun auf eine Hypercholesterinämie zurückzuführen ist. Eine lokale Disposition der reticulären Elemente in den Schädelknochen in Analogie mit den Verhältnissen bei Gicht, wie z. B. *Rowland* annimmt, kann wohl kaum angenommen werden, insbesondere, da in einigen Fällen außer den membranösen Schädelknochen auch die knorpelpräformierten Röhrenknochen engagiert sind. Exophthalmus gleichwie Diabetes insipidius sind vielleicht von der Lokalisation der Veränderungen in der Nähe der Hypophyse abhängig. Und die Pigmentierung läßt sich vielleicht auch als eine allgemeine Reaktion der Retikelzellen der Haut erklären. Sie kommt ja auch bei Gaucher vor. Aber es fragt sich, weshalb es bei dieser Störung, die wenigstens von *Rowland*, der sie monographisch bearbeitet hat, als eine Stoffwechselstörung aufgefaßt wird, nur zu lokalen Reaktionen kommt und wodurch diese solchenfalls bedingt werden. Und wie wird die Störung ausgelöst? Studiert man das Material in *Rowlands* Statistik, so stellt sich heraus, daß die ersten Symptome nach einer Infektion irgendeiner Art zutage treten (Morbilli, Parotitis oder ähnliche). Aber darauf legt *Rowland* in diesen Fällen kein Gewicht. Andererseits denkt *Henschen* in seinem Falle am meisten an Morbus Christian. Und in diesem Falle haben wir nicht nur eine massive Leber und eine Milzgeschwulst, sondern auch eine allgemeine Lymphdrüsenschwellung. Das pathologisch-anatomische Bild ist auch in seinem Falle in hohem Grade dem bei Morbus Christian ähnlich. Verhält es sich so, dann muß mit noch einer dritten Form von Reticuloendotheliose als Systemerkrankung neben Gaucher und Niemann-Pick gerechnet werden. Und das Syndrom Christian-Schüller wird dann ein, mag sein, gewöhnlicher Spezialfall von diesem, wobei die Symptome teilweise mit der Lokalisation in der Schädelbasis zusammenhängen. Die gleiche Lokalisation kann man übrigens ohne Lipoidphagocytose finden. Beispielsweise im Falle von *Schultz-Wermbter-Puhl*. Auch hier haben wir einen Exophthalmus, aber keine xanthomatöse Mißfärbung der Haut. Anstatt dessen haben wir Blutungen in der Haut. Etwas, das mehr auf eine infektiöse Ätiologie im Falle von *Schultz-Wermbter-Puhl* deutet, als in gewissen anderen Fällen von Christian-Schüller, gibt es, soweit ich finden kann, nicht. In keinem dieser Fälle besteht eine nachweisbare konstitutionelle Disposition im Gegensatz zu bei Gaucher und Niemann-Pick oft vorkommenden. Es fragt sich daher, ob die Fettstoffwechselstörung das primäre ist oder ob die mehr oder weniger lokalisierte Reticuloendotheliose das Primäre in den Fällen ist, die Christians Syndrom aufweisen.

Ein Weg, um hier Klarheit zu schaffen, ist der von *Epstein* und Mitarbeiter betretene, bei dem mit rein chemischen Methoden die in den Phagocyten abgelagerten Substanzen bei verschiedenen Formen von Splenomegalien untersucht werden. Einen anderen Weg zeigen die vor

allem von Amerikanern gemachten Fett- und Lipoiduntersuchungen im Blute intra vitam. Diese zwei Methoden dürften in Zukunft vielleicht einander komplettieren. Gegenwärtig scheinen sie nicht ganz eindeutige Resultate zu liefern. Denn während man in mehreren Fällen einen erhöhten Cholesterinspiegel im Blut bei z. B. Niemann-Pick-Fällen gefunden hat, haben *Epstein-Lorenz* gefunden, daß bei dieser lipoidphagocytischen Hepatosplenomegalie das Lecithin, wenigstens in den Organen, überwiegt (Verhältnis Lecithin : Cholesterin = 9,3 : 1). Andererseits hat man in den meisten Fällen von Morbus Christian-Schüller einen gleichfalls erhöhten Cholesteringehalt im Blute gefunden. Dort finden nun *Epstein-Lorenz*, gleichwie *Kleinmann*, auch in den Organen einen bedeutend erhöhten relativen Cholesteringehalt im Verhältnis zu Lecithin (Verhältnis Cholesterin : Lecithin = 11,3 : 1). Klar nachgewiesen und konstant vorkommend ist nur das für Gaucher eigentümliche Vorkommen von Cerebrosiden in den typischen Gaucher-Zellen und in den Organen. Werden die Untersuchungen von *Epstein-Lorenz-Kleinmann* in mehreren Fällen dieser seltenen Splenohepatomegalien bestätigt, so bekommt man hierdurch wenigstens eine bei der Sektion verwendbare, sichere Methode, um Fälle mit gleichen Einlagerungen zu Gruppen vereinigen zu können, die gut definiert und von den übrigen abgegrenzt sind.

Eine lokal starke Hypertrophie von Zellen des reticuloendothelialen Systems im Knochensystem haben wir außer bei Morbus Christian ferner nicht nur im Falle von *Schultz-Wermbter-Puhl*, sondern auch in dem von *Guizetti* und meinem eigenen. Und in allen 3 Fällen haben wir überdies eine sehr starke „Reaktion" in den übrigen Teilen des Systems. Nur im Knochen sind gewisse Herde unvergleichlich viel stärker ausgebildet, als die Herde in den anderen Organen. Hat der Prozeß dort begonnen? Und kann eine lokale Retikelzellenhypertrophie an und für sich allmählich zu einer Verallgemeinerung führen? Solchenfalls könnte man sich ja auch vorstellen, daß sie anstatt dessen zuweilen zurückgebildet wird. Diese Erscheinung, eine deutliche Regression der Knochenveränderungen, ist tatsächlich laut *Rowland* in Fällen mit Christians Syndrom beobachtet worden.

Ich habe mich so ausführlich bei diesen Verhältnissen aufgehalten, da es mir schien, als hätten wir Übergänge zwischen den verschiedenen pathologisch-anatomischen Formen von Reticuloendotheliose mit Lipoidphagocytose und ohne solche, wie auch Übergänge zwischen Formen die mehr lokalisiert und mehr generell sind und als ob wir hier also früher oder später in jeder Formgruppe Platz für weitere Krankheitsbilder mit mehreren „Syndromen" machen müßten.

Es hat auch während den letzten Jahren nicht an Versuchen gefehlt, die Reticuloendotheliosen in verschiedener Weise einzuteilen. Aber mit

unserer gegenwärtig mangelhaften Kenntnis derselben — es sind allzuwenig Fälle genau untersucht — dürfte die einfachste Einteilung, die am wenigsten besagt, vorzuziehen sein.

So teilt *Ühlinger* die Reticuloendotheliosen aus funktionellen Gründen wie folgt ein:

1. Speicherungsreticulosen. Dahin können Gaucher, Niemann-Pick und evtl. Christian-Schüller gerechnet werden.

2. Infektiöse Reaktion. Dahin können solche Fälle, wie *Ugrimows*, ferner evtl. *Krahns* Fall, gerechnet werden. In dieser Gruppe haben wir dann Übergänge zu den einfachen reticulären Reaktionen bei Typhus, Tuberkulose u. a. Krankenheiten. Indessen soll man hier wohl *eine klare Infektion und eine von derselben direkt ausgehende Hypertrophie des reticuloendothelialen Systems mit stärkeren oder jedenfalls älteren Veränderungen in der Nähe des Infektionsherdes fordern*, denn sonst läuft man Gefahr, die allermeisten Reticulosen, darunter auch recht viele Fälle von Speicherungsreticulosen dieser Gruppe zuzurechnen. Siehe oben die Diskussion in bezug auf Syndroma Christian. Und vergleiche z. B. *Wikmans* Diskussion.

3. *Hyperplastische*. So umfangreich, wie Abteilung 2 in der Literatur gegenwärtig gemacht worden ist, so gibt es nur ganz wenige Fälle, wo eine Infektion mit unbedingter Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Dahin rechnet *Ühlinger* sowohl seinen eigenen wie den Fall von *Tschistowitsch-Bykowa*. Und doch ist in beiden Fällen eine klar geheilte Tuberkulose vorhanden! Eher dürfte dahin *Letterers*, *Akibas* und mein eigener Fall — evtl. auch *Guizettis*, zu rechnen sein. Aber andererseits kann natürlich niemals mit Sicherheit ausgeschlossen werden, daß auch hier eine Infektion von für uns unbekannter Art die Reaktion hervorgerufen hat.

4. *Dysplastische*. Hierher rechnet *Ühlinger* die Fälle von *Pentmann*, *Falkowsky* und *Grabowsky* mit Kavernen oder Angiombildungen in verschiedenen Organen.

Aus allem geht klar hervor, daß *Ühlingers* Einteilung, die teilweise mit ätiologischen Faktoren arbeitet, manches zu wünschen übrig läßt, und gleiches gilt für die von ihm kritisierte *Epstein*sche Einteilung.

Zweckmäßiger scheint mir die Einteilung von *Derischanoff* zu sein. *Bykowa* hat Versuche gemacht, die Reaktion des reticuloendothelialen Systems in Reticulosen und Endotheliosen einzuteilen. Eine solche Einteilung ist laut *Derischanoff* unmöglich. Man kann die beiden Zellenarten nicht voneinander unterscheiden. Man braucht sich nur an den Streit um den Ursprung der Gaucher-Zellen zu erinnern, um darüber ins Klare zu kommen. *Bovair*, *Collier*, *Downy*, *Wilson* u. a. sind der Ansicht, daß sie von den Endothelien herstammen, *Pick*, *Schlagenhaufer*, *Rusca*, *Kraus*, *Stout* and *Ladd* sagen von den Retikelzellen, während

Brill and *Mandlebaum*, *Libmann* u. a. sie als von beiden herstammend auffassen. Und die beiden Arten von Zellen haben, soweit uns bekannt ist, ähnliche Funktion. *Derischanoff* faßt daher die Reticuloendotheliosen (gleichwie *Ühlinger*) zusammen und teilt sich folgendermaßen ein:

1. Infektiöse: a) desquamativer Katarrh, b) Typhus, c) Tuberkulose, Lues, Sporotrichose und Mycosis fungoides.

2. Lymphogranulomatose, die vielleicht als eine Reaktion auf spezifischer Infektion unter 1 einzureihen wäre.

3. Stoffwechselstörungen: a) Gaucher, b) Niemann-Pick, c) Lipoidzellenhypertrophie bei Diabetes. Hierher sollte wohl auch Morbus Christian-Schüller, wenigstens nach der Auffassung von *Rowland*, gehören.

4. Blastomatosen (sehr selten).

5. „Selbständige" Reticuloendotheliosen.

Diese Einteilung hat den Vorteil, daß man die unklaren Fälle unter 5. sammeln kann, bis die Ätiologie oder jedenfalls die Pathogenese klar ist und eine Überführung als Unterabteilung in einer der anderen Gruppen erfolgen kann. Ob hierbei einige Fälle bis zum Ende zurückbleiben oder nicht, dürfte geringere Bedeutung besitzen. In dieser Einteilung ist für die Monocytenleukämien unter den Reticuloendotheliosen aus dem Grunde kein Platz gelassen worden, da *Derischanoff* diese zu den Parenchymhyperplasien rechnet, ob mit Recht oder nicht, braucht hier nicht erörtert zu werden. Diese ganze Frage ist ja noch schwebend.

Zusammenfassung.

Unter den seltenen Hepatosplenomegalien im Kindesalter mit reticuloendothelialer Hyperplasie sind oben einige Fälle zu einer Gruppe vereinigt worden, deren klinische Charakteristica kurz folgende sind:

1. Bedeutende Milzgeschwulst.

2. Mäßige oder große Lebergeschwulst.

3. Mäßige oder starke Geschwulst der inneren aber auch der äußeren Lymphdrüsen.

4. Starke Blutungstendenz hauptsächlich in der Form von Purpura.

5. Mäßige Anämie von sekundärem Typus, keine ausgeprägte Leukocytose oder Leukopenie, keine Monocytose. Thrombocytenzahl normal oder erhöht.

6. Akutes Einsetzen mit Fieber, ohne oder ev. mit einer nachweisbaren Infektion von banalem Typus. Schneller Verlauf unter beständiger Verschlechterung des Allgemeinbefindens bis zum Tode binnen einigen Wochen — einigen Monaten.

7. Negative Blutkulturen.

8. Im Milzpunktat eine starke reticuloendotheliale Hyperplasie, evtl. mit Leukocytenbeimengung, aber ohne Eosinophilie und ohne typische

Einlagerungen in den Zellen, wie dies bei Morbus Gaucher und Niemann-Pick der Fall ist.

9. In bezug auf die Ätiologie kann gegenwärtig nichts mit Bestimmtheit gesagt werden. Am naheliegendsten ist der Gedanke an eine infektiöse Ursache, aber ob diese direkt die betreffende Hyperplasie hervorruft oder ob dies via einer Stoffwechselstörung unbekannter Natur stattfindet, wissen wir nicht. *Es kann auch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, daß eine primäre Störung des Stoffwechsels die in Rede stehenden Veränderungen hervorruft.* Unsere Kenntnis der Funktionen und Reaktionen des reticuloendothelialen Systems sind zu mangelhaft, und gleiches gilt für unsere mikrochemischen Untersuchungsmethoden zur Entscheidung dieser Frage. Und ferner sind allzu wenig Fälle genau beschrieben, um sich eine sichere Auffassung vom pathogenetischen Verlauf bilden zu können. Vielleicht liegt hier die nächste Arbeitsaufgabe für die klinische Forschung in diesen Fällen.

Literaturverzeichnis.

Akiba, R., Über Wucherung der Reticuloendothelien in Milz und Lymphknoten und ihre Beziehung zu den leukämischen Erkrankungen. Virchows Arch. **260**, 262 (1926). — *Aschoff* u. *Kiyono*, Zur Frage der großen Mononucleären. Fol. haemat. (Lpz.) **15**, 383 (1913). — *Böhne* u. *Huismans*, Beiträge zur Kenntnis der chronischen leukämischen Reticuloendotheliosen. Virchows Arch. **283**, 575 (1932). — *Borrisowa*, Beiträge zur Kenntnis der Bantischen Krankheit und Splenomegalie. Virchows Arch. **172** (1903). — *Bychowa*, Zur Frage der Systemretikulose. Virchows Arch. **273** (1929). — *Chester*, Über Lipoidgranulomatose. Virchows Arch. **279**, 561 (1930). — *Chiari*, Die generalisierte Xanthomatose vom Typus Schüller-Christian. Erg. Path. **24**, 396 (1931). — *Cushing* and *Stout*, Gaucher's disease. Arch. Surg. **12**, 539 (1926). — *Derischanoff*, Über die Systemhyperplasien des Reticuloendotheliels. Frankf. Z. Path. **41**, 184 (1931). — *Epstein* u. *Lorenz*, Zur Chemie der Gewebseinlagerungen bei einem Falle von Schüller-Christianscher Krankheit. Hoppe-Seylers Z. **190**, 44 (1930) — Die Phosphatidzellverfettung der Milz bei Niemann-Pickscher Krankheit, verglichen mit der Lipoidchemie des Morbus Gaucher und der Schüller-Christianschen Krankheit. Hoppe-Seylers Z. **192**, 145 (1930). — *Ewald*, Die leukämische Reticuloendotheliose. Dtsch. Arch. klin. Med. **142**, 222 (1923). — *Goldschmidt* u. *Isaac*, Endothelhyperplasie als Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates. Dtsch. Arch. klin. Med. **138**, 291 (1922). — *Guizetti*, Zur Frage der infektiös bedingten Systemerkrankungen des reticuloendothelialen Apparates im Kindesalter. Virchows Arch. **282**, 194 (1931). — *Henschen*, Fall av xanthomatos med skelettförändringar och storcellig splenomegali. Finska Läk.sällsk. Hdl. **71**, 765 (1929). — *Herzenberg*, Die Skeletform der Niemann-Pickschen Krankheit. Virchows Arch. **269**, 614 (1928). — *Kleinmann*, Beitrag zur Lipoidchemie der granulomatösen Xanthomatose. Virchows Arch. **282**, 612 (1931). — *af Klercker*, Beiträge zur Kenntnis des Morbus Gaucher usw. Acta paediatr. (Stockh.), **6** 302 (1927). — *Krahn*, Reticuloendotheliale Reaktion oder Reticuloendotheliose. Dtsch. Arch. klin. Med. **152**, 179 (1926). — *Letterer*, Aleukämische Reticulose. Frankf. Z. Path. **30**, 377 (1924). — *Merklen* et *Wolf*, Monocytes-Monocytoses-Leucémies monocytaires. Presse méd. **35**, 145 (1927). — *Pentmann*, Zur Lehre der Splenomegalien. Frankf. Z. Path. **18**, 121 (1916). — *Pick*, Der

Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen. Erg. inn. Med. **29**, 519 (1926). — *Reschad-Schilling*, Über eine neue Leukämie durch echte Übergangsformen (Splenocytenleukämie) usw. Münch. med. Wschr. **1913**, Nr 35. — *Rowland*, Xanthomatosis and the Reticulo-endothelial System etc. Arch. int. Med. **42**, 611 (1928). — *Sachs* u. *Wohlwill*, Systemerkrankungen des reticuloendothelialen Apparates und Lymphogranulomatose. Virchows Arch. **264**, 640 (1927). — *Schultz-Wermbter-Puhl*, Eigentümliche granulomartige Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates (Hyperplasie des reticuloendothelialen Apparates). Virchows Arch. **252**, 509 (1924). — *Swirtschewskaja*, Über leukämische Reticuloendotheliose. Virchows Arch. **268**, 456 (1928). — *Tschistowitsch* u. *Bykowa*, Reticulose als eine Systemerkrankung der blutbildenden Organe. Virchows Arch. **267**, 91 (1928). — *Ugrimow*, Ein Fall von akuter Reticuloendotheliose. Zbl. Path. **42**, 103 (1928). — *Ühlinger*, Aleukämische Reticulose. Beitr. path. Anat. **83**, 719 (1930). — *Wihman*, Fall von Reticuloendotheliose. Virchows Arch. **282**, 181 (1931). — *Wollenberg*, Die historische Entwicklung der Monocytenfrage. Erg. inn. Med. **28**, 638 (1925).

Lund, Universitätsklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Graz. — Vorstand: Prof. Dr. *A. Reuss.*)

Zum Nachweis des toxischen Prinzips bei den schweren Säuglingsdyspepsien.

(Vorläufige Mitteilung.)

Von

Dr. **Kurt Haßmann** und Dr. **Eugen Deák.**

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 6. Mai 1933.*)

Die eigentliche Ursache der Intoxikation wird auch heute noch trotz der zahlreichen Versuche in den mannigfaltigsten Richtungen zur Klärung dieser Frage verschieden beantwortet. Während *Bessau* und seine Schule, vor allem *Rosenbaum*, auf das unbedingte Zusammenwirken von Exsiccation und Coli-Endotoxinvergiftung als Ursache der schweren Säuglingsdyspepsie hinweisen, kommt *Platenga* auf Grund seiner Tierexperimente zum Schluß, daß das Colitoxin allein genügt, um die Toxikose hervorzurufen. Dabei konnte er feststellen, daß neben dem Endotoxin noch ein Aggressin, das beim Wachstum der Bakterien abgeschieden wird, die Ursache ist, während *Goldschmidt* letzteres bei Nachprüfung nicht finden konnte.

Andere Autoren, wie *Roske* und *Röthler*, sahen bei aus dyspeptischen Stühlen gezüchteten Colistämmen vermehrte Aminbildung, die nach *Röthler* bei dyspeptischen Stühlen 100—1000mal stärker ist als bei normalen. Zum Unterschied von aus normalen Stühlen gewonnenen Colistämmen zeigten Colistämme aus dyspeptischen Stühlen im Brutschrank bei 37° keine Aminanreicherung, was auf die abnorm hohe Aminbildung intra vitam bei der im Entzündungsstadium befindlichen Darmschleimhaut zurückgeführt wird.

Die Möglichkeit, daß die Säuglingsintoxikation durch eigene Erreger hervorgerufen wird, wurde namentlich in früheren Jahren vielfach erörtert. In letzter Zeit hat *Adam* bei Säuglingsintoxikationen, die starben, gleich nach dem Tode im Darm „Dyspepsiecoli" gefunden und glaubt, daß eine *neue* Infektion die Ursache der schweren Erkrankung ist, nicht aber eine *endogene* Infektion. Wenn man dagegen die Untersuchungen von *Weise* berücksichtigt, der wohl beim Dyspepsiecoli

ein höheres Gärungsvermögen als beim gewöhnlichen Coli feststellte, aber durch zweimalige Tierpassage aus gewöhnlichem Coli Dyspepsiecoli züchten konnte, so sprechen sie wohl sehr für eine *endogene* Infektion, d. h. für ein plötzliches Virulentwerden bisher ungiftiger Colistämme. Diese Meinung kann durch die Untersuchungen *Becks* noch bekräftigt werden, der über den Nachweis einer Paratyphus A-Bacillus ähnlichen Coliart im Urin eines Kindes berichtet. Der ursprünglich alle Zeichen eines Paratyphus A-Bacillus zeigende Erreger konnte durch Überimpfung auf Nährböden in eine gewöhnliche Coliart verwandelt werden und zeigte, auf Galle rücküberimpft, wieder alle Eigenschaften eines virulenten Erregers vom ersten Stamm. Diese Untersuchungen sind jedenfalls bedeutsam und dazu angetan, auch bei der Säuglingstoxikose an Ähnliches denken zu lassen.

Der Nachweis der toxigenen Substanz wurde durch Methoden des Tierexperimentes bereits geführt, sie alle sind aber mit dem Eingriff in das Leben des Versuchstieres verbunden. *Rosenbaum* konnte nur nach vorhergehender Exsiccation durch Coliendotoxingaben bei großen Tieren das Bild einer Intoxikation herbeiführen. *Platenga* verwendete zu seinen Versuchen Meerschweinchen, die er intraperitoneal mit Colitoxin nach vorheriger Narkose behandelte; ähnliche Versuche unternahm *Rosa Goldschmidt* und kam im Prinzip zu ähnlichen Resultaten. Während die von *Platenga* behandelten Tiere zugrunde gingen, erkrankten bei den von dieser Autorin ebenso behandelten Tieren einige nur mit Untertemperatur und Mattigkeit. Eine besonders schöne Methode führten *Silberstein* und *Singer* am überlebenden Kaninchendarm durch, der auf Colitoxine sehr gut reagiert, und konnten die Peristaltik- und Tonusstörung durch Toxin enthaltende Filtrate graphisch festlegen.

Wir suchten nun bei Kindern, die eine ausgesprochene Intoxikation oder schwere Dyspepsie hatten, im akuten Stadium das toxisch wirkende Agens durch eine Lokalreaktion festzustellen. Bei denselben Kindern führten wir, wenn sie die Darmstörung überstanden hatten, auf die gleiche Weise an ein und demselben Tiere Versuche durch, um zu sehen, ob ein Unterschied in den Lokalreaktionen einen Rückschluß auf die Toxizität eines im akuten Stadium aus dem Stuhl gewonnenen Filtrates erlaubt oder nicht. Zu diesem Zwecke mußten wir nach einer Methode suchen, die, ähnlich der Schick-Reaktion beim Menschen, auch beim Tier eine gleichzeitige Prüfung durch Toxin und Kontrolle erlaubt. Der eine von uns (*Haßmann*) konnte in früheren (bisher noch nicht veröffentlichten) Versuchen feststellen, daß gewöhnliche Bouillon und von avirulenten Bakterienkulturen gewonnene Filtrate, bei intracutaner Injektion von 0,5—1,0 ccm in die Rückenhaut des Meerschweinchens injiziert, keinerlei Reaktion hervorrief. Aus diesem Grunde glaubten wir, auch zur Prüfung obiger Frage intracutane Reaktionen bei Meer-

schweinchen heranziehen zu können, über deren vorläufige Ergebnisse wir nunmehr berichten.

Wir gingen dabei so vor, daß im akuten Stadium bei schweren Darmstörungen der dyspeptische Stuhl sofort nach der Defäkation auf Nährplatten ausgestrichen wurde und gleichzeitig eine Anreicherung in neutraler Bouillon erfolgte. Zu diesem Zweck wurde 0,5 g Stuhl in 10 ccm dieser Bouillon gebracht und 24 Stunden im Brutschrank bebrütet. Hernach wurde durch ein Seitz-Filter filtriert und das so gewonnene Filtrat durch Lokalreaktion bei Meerschweinchen geprüft. Da das Filtrat bei Aufbewahrung im Kühlschrank nichts an Toxizität einbüßte, konnte es ohne weiteres mit Filtraten gleichzeitig geprüft werden, die aus normalen Stühlen desselben Kindes unter gleichen Bedingungen gewonnen wurden. Die Injektion wurde stets unter sterilen Verhältnissen intracutan vorgenommen und die Reaktion entsprechend den üblichen Bezeichnungen bei Tuberkulin- und Diphtherietoxininjektionen so lange abgelesen, bis sie sich nicht mehr veränderten.

Wie aus den Aufzeichnungen über die Untersuchungen der 26 Kinder (siehe Protokolle und Tab. 1) hervorgeht, konnten wir bei 16 Kindern, die nach obiger Fragestellung untersucht wurden, derart eindeutige Resultate mit dieser Methode erzielen, daß wir sie einer Mitteilung wert erachten. Bei allen diesen Kindern zeigte sich aus den auf die beschriebene Weise gewonnenen Stuhlkeimfiltraten im akuten Stadium eine einwandfreie Hautreaktion, die mit Rötung und Infiltration der Haut begann, schließlich meist zur Schorf- und Narbenbildung führte (siehe Abb. 1). Bei 12 von diesen 16 Kindern zeigte sich an der Haut des Meerschweinchens nach Injektion von Filtrat nach Ausheilung der Darmstörung überhaupt keine Reaktion, während bei 4 an der Injektionsstelle zwar Reaktionen auftraten, diese jedoch wesentlich geringer waren, so daß auch hier von einer ausgesprochenen toxischen Wirkung des erstgewonnenen Filtrates gesprochen werden kann. Im Gegensatz dazu sehen wir bei einem gutgedeihenden Kind, das nur ganz wenig gering-dyspeptische Stühle hat (Fall 19), bei zweimaliger intracutaner Filtratprüfung am Meerschweinchen keinerlei Reaktion, trotz des bakteriologischen Befundes im Stuhl, den wir im allgemeinen als für das Kind nicht gleichgültig betrachten möchten, wie später noch ausgeführt werden soll. Aus einigen Versuchsreihen ist auch ersichtlich, daß oft die zuerst vorgenommene Injektion von 0,5 ccm des Filtrates intracutan nicht genügte, um eine Reaktion hervorzurufen, daß eine solche erst auf 1,0, sehr selten auf 2,0 ccm festzustellen war. Bei diesen größeren Injektionsdosen wurde am 1. oder 2. Tag nach der Injektion wohl des öfteren auch auf der Kontrollseite eine Reaktion festgestellt, die aber stets wesentlich kleiner und nach 2 Tagen verschwunden war. Diese Reaktion kann wohl auf rein mechanische Umstände zurückgeführt werden, und zwar durch die relative Größe der intracutanen Injektionsmenge.

Tabelle 1.

Lokalreaktionen von	
Filtraten bei akuter Darmstörung	Filtraten nach Heilung derselben
Einwandfreie Reaktion 12	Fehlen einer Reaktion 12
„ „ 4	Positive, jedoch wesentlich schwäch. Reaktion 4
„ „ 5	Prüfung nicht möglich 5
Fehlen einer Reaktion . . . . . 1 (gut gedeihendes Kind als Kontrolle)	Fehlen einer Reaktion . . . . . 1 (gut gedeihendes Kind als Kontrolle)
Summe . . . . . 21 (davon 21 positiv und 1 Kontrolle)	16 (davon 12 negativ, 4 schwächer positiv) und 1 Kontrolle

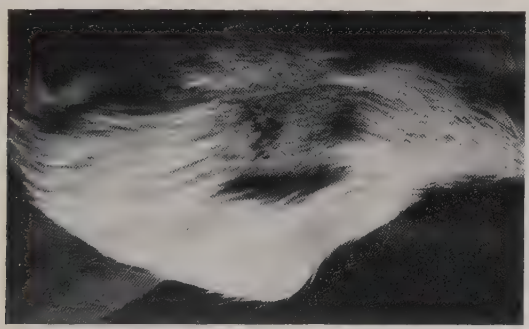


Abb. 1.

Auf Grund dieser Versuchsergebnisse prüften wir später auch Filtrate bei Kindern im akuten Stadium der Intoxikation oder schweren Dyspepsie, bei denen eine spätere Prüfung aus rein äußeren Gründen, wie Entlassung aus der Klinik oder Abgang durch den Tod, nicht möglich wurde. Auch hier zeigte sich bei allen 5 Versuchen eine einwandfreie intracutane Reaktion beim Meerschweinchen. In diesen Versuchen sind auch solche inbegriffen, die bei an Intoxikation gestorbenen Kindern aus dem gleich nach dem Tode gewonnenen Dünndarmchymus-Filtrate und solchen aus dem Dickdarminhalt gemacht wurden. Die positiven Ergebnisse sind trotz des Mangels an Kontrollen im positiven Sinne zu verwerten.

Um auch bei den zuletzt angeführten Filtraten eine Kontrolle üben zu können, versuchten wir, durch 5 Minuten langes Kochen die toxigene Substanz zu zerstören und die nunmehr gewonnene Lösung als Kontrolle zu benützen. Die Ergebnisse (Tab. 2) sind jedoch keineswegs so eindeutig wie bei der 1. Versuchsreihe. 17 einwandfreien Reaktionen bei Filtraten akuter Darmstörungen stehen 5 gleich starke, einmal sogar eine stärkere Reaktion als auf der anderen Seite gegenüber, während nur 2mal eine Reaktion fehlte und 9mal die Reaktion schwächer ausfiel.

Es zeigte sich also, daß es im allgemeinen nicht gelingt, durch Kochen das Filtrat zu entgiften. Diese Ergebnisse stehen auch mit den Untersuchungen *Goldschmidts* durchaus im Einklang, die durch Erhitzen der Filtrate keine Abnahme der Toxizität in Intraperitonealversuch beim Meerschweinchen finden konnte.

Tabelle 2.

Lokalreaktionen von			
Filtraten bei akuter Darmstörung		5 Min. gekochten Filtraten bei akut. Darmstörung	
Einwandfreie Reaktion	2	Fehlen einer Reaktion	2
„ „	9	Positive, jedoch schwächere Reakt.	9
„ „	5	Gleichstarke Reaktion	5
„ „	1	Stärkere Reaktion	1
Summe	17		

Die Ursache der beschriebenen Reaktionen konnte nun einerseits im Unterschied der chemischen Reaktion der Filtrate des akut-dyspeptischen und geheilten Kindes gesucht werden, aus welchem Grunde wir auch die Reaktion der Filtrate berücksichtigten. Da zeigte sich nun, daß die aus den Stühlen gewonnenen Filtrate (Tab. 3) fast durchwegs deutlich alkalisch waren, nur in verschwindendem Ausmaße neutrale oder gar saure Reaktion zeigten. Die Reaktionen der Filtrate, die bei denselben Kindern nach Ausheilung der Darmstörung vorgenommen wurden, ergaben doch eine wesentliche Verschiebung. Es ist die Reaktion nur in geringem Ausmaß deutlich alkalisch, meist nur ganz wenig alkalisch, vereinzelt auch sauer. Diese Ergebnisse stimmen gut mit den Ansichten *Hamiltons* und seiner Mitarbeiter überein, die als Ursache der Acidose bei Darmstörungen einen Basenverlust im Stuhl, der nicht gleichzeitig durch einen Chlorverlust bei Erbrechen ausgeglichen wird, annehmen.

Der Einwand, daß die starke Alkalescenz als solche die Hautreaktion hervorruft, kann dadurch widerlegt werden, daß wir einerseits bei schwach alkalischer Reaktion (Fall 8), neutraler Reaktion (Fall 15), sowie bei saurer Reaktion (Fall 12, 16) positive Lokalreaktionen im Tierversuch erhielten; andererseits konnten wir bei deutlich alkalischer Reaktion (Fall 19) nach Ausheilung der Darmstörung, ebenso auch bei schwach alkalischer und saurer Reaktion (Fall 25) Fehlen einer Reaktion im Tierversuch beobachten (siehe auch Tab. 3). Wir neutralisierten aber auch ein alkalisch reagierendes Filtrat (Fall 6), um zu sehen, ob ein Unterschied in der Lokalreaktion bei ein und demselben Tiere zwischen dem deutlich alkalisch reagierenden und neutralisierten Filtrat besteht. Es ergab sich dabei keinerlei Reaktionsunterschied, so daß wir wohl mit Sicherheit annehmen dürfen, daß die Ursache der Lokalreaktionen im Tierversuch nicht in der chemischen Reaktion des Filtrats gelegen sein kann.

Tabelle 3.

Chemische Reaktion bei	
Filtraten akuter Darmstörung mit positiven Hautreaktionen	Filtraten nach Heilung derselben mit negativen Hautreaktionen
Deutlich alkalisch . . 21	1
Schwach alkalisch . . 1	7
Neutral 1	0
Sauer 2	1
Summe 25	9

Da in Anbetracht der sehr geringen, in die neutrale Bouillon eingebrachten Stuhlmenge nicht anzunehmen ist, daß diese allein die Alkalescenz des Filtrates bedingte, mußte die Ursache wohl auch im Bakterienwachstum gesucht werden, deren Ergebnisse nunmehr besprochen werden. Danach finden sich im Stuhl (Tab. 4) nach der Beurteilung des Wachstums auf Endoagar- und Drigalskiagarplatten bei den toxisch wirkenden Filtraten in der überwiegenden Anzahl neben Coli commune Paracolibacillen[1]; die in 2 Fällen nach Ausheilung wieder geprüften Stuhlausstriche ergeben bei Fehlen der Filtratreaktion nur Coli commune.

Tabelle 4.

Stuhlkeimbefunde zur Zeit der Herstellung der Stuhlkeimfiltrate	
mit positiver Intracutanreaktion bei akuter Darmstörung	mit negativer Intracutanreaktion nach Heilung derselben
1. 8mal Paracoli und Coli comm.	2mal Coli commun.
2. 5 „ „	3 „ Paracoli
3. 4 „ Coli commun.	1 „ Coli commun.
4. 4 „ Bac. proteus	2 „ Paracoli u. Coli commun.
5. 2 „ Coli commun. u. Bac. proteus	1 „ Coli commun.
6. 2 „ Paracoli	2 „ Paracoli u. Coli commun.
7. 1 „ Coli mucos. u. Coli commun.	1 „ „ „ „ „
8. 1 „ Coli mucos.	0
9. 1 „ Coli commun. u. Bac. aerog.	0
10. 1 „ Paracoli und Coli comm.	1mal Paracoli u. Coli commun.
11. 1 „ Coli comm. u. Spreptokokken	0
12. 1 „ Paracoli u. Bac. proteus	1mal Coli commun.

Weiter wurden ziemlich häufig Paracoli in Reinkultur gefunden, wobei die Filtrate positive Hautreaktionen beim Meerschweinchen hervorriefen. Bei den späteren Stuhluntersuchungen fanden sich bei

[1] Als Paracoli wurde das auf Endoagar weiß, auf Drigalskiagar in blauen Kolonien wachsende Coli bezeichnet, während Coli commune in roten Kolonien wächst.

negativen Hautreaktionen der Filtrate in 3 Fällen ebenfalls Paracoli, in einigen Fällen zuerst und später lediglich Coli commune, in anderen wenigen Fällen Bacillus proteus, sehr selten auch ein in Schleim bildenden Kolonien wachsender Colistamm, der als Coli mucosus bezeichnet wird, vereinzelt auch Streptokokken und Bacillus aerogenes lactis, meist mit anderen zusammen.

Auffallend ist, daß im Stuhl der geheilten Kinder, deren Filtrate keine Reaktion im Tierversuch lieferten, neben Coli commune doch noch Paracoli und Bacterium coli mucosum gefunden wurde, mitunter auch bei Kindern, die im akut-dyspeptischen Stadium anderes Keimwachstum im Stuhl zeigten. Das Fehlen von Reaktionen im Tierversuch im letzteren Falle läßt jedoch den bindenden Schluß zu, daß die genannten Keime nicht mehr toxisch wirkten, wobei wir die Frage der Endotoxine bzw. Ausscheidungstoxine als Ursache einer Reaktion vorläufig offenlassen müssen.

Wenn wir auch im Einzelfall nicht den direkten Übergang einer Bakterienart in die andere feststellen konnten, so ist die Annahme aus unseren Versuchsergebnissen doch vielleicht berechtigt, daß die gewöhnlichen Colistämme plötzlich pathogen werden können, und die Annahme, daß gleichsam „wildgewordene" Colistämme als Ursache der schweren Dyspepsie eine Rolle spielen, viel für sich hat.

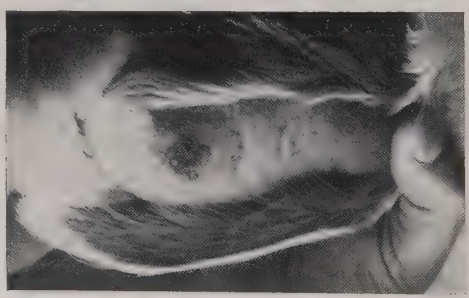


Abb. 2.

Nachhang: Wir prüften ferner bei 3 Kindern mit akuter Intoxikation analog den Stuhlkeimfiltraten das Blutserum und injizierten 1 ccm Serum i.c. in die Rückenhaut eines Meerschweinchens. Dabei zeigte sich 2mal eine sehr starke Reaktion mit Schorfbildung (siehe Abb. 2), einmal eine etwas geringere, aber doch ausgiebige Lokalreaktion, während das Serum eines gesunden Säuglings nur eine ganz geringe, das eines Erwachsenen überhaupt keine Reaktion hervorrief. Die Zahl der Versuche ist noch zu gering, um bindende Schlüsse zu ziehen. Weitere Versuche müssen zeigen, ob es durch die Intracutanprobe des Serums ermöglicht wird, im Meerschweinchenversuch den Nachweis der toxigenen Substanz bei der Säuglingstoxikose zu erbringen.

Protokolle.

Erklärungen: Filtrat A . . . Filtrat bei akuter Dyspepsie.
„ B . . . „ nach Ausheilung der Dyspepsie.
„ J . . . „ aus Jejunuminhalt.
„ D . . . „ „ Dickdarminhalt.
R_{sp} . . . . . Rötung in Spuren.
R_1 . . . . . mäßige Rötung.
R_2 . . . . . mittelstarke Rötung.
I_{sp} . . . . . Infiltration in Spuren.
I_1 . . . . . mäßige Infiltration.
I_2 . . . . . mittelstarke Infiltration.
Reaktionsgröße in Millimeter.

I.

Walter K., 17 Tage, Atrophie, ziemlich schwere Dyspepsie.

1. Versuch.

Filtrat A, 0,5 ccm i.c. (am Versuchstag 4 weiche schleimige Stühle, Coli und Proteus).	Filtrat B, 0,5 ccm i.c. (2 weiche Stühle, Coli).
1. Tag nach der Injektion R_2 I_2 30/20	1. 0
2. „ „ „ „ Nekrose (Bild!)	2. 0
6. „ „ „ „ Narbe	6. 0

2. Versuch.

Filtrat A (Reaktion deutl. alkalisch), 0,5 ccm i.c.	Filtrat A, 5 Min. gekocht, 0,5 ccm i.c.
1. R_2 I_2 30/18	1. R_1 I_{sp} 10/7
4. Schorf 15/10	4. 0

3. Versuch.

Wie Versuch 2, jedoch 1 ccm i.c.

1. R_2 I_1 (geringer Schorf 20/14)	1. R_{sp} I_o
2. Schorf 6/8	2. I_{sp} R_{sp}
3. Schorf 6/8	3. 0

II.

Josefa Sch., 8 Monate, Pneumonie, Otitis med. Parenterale mittelschwere Dyspepsie.

1. Versuch.

Filtrat A (2 flüssige schleimige Stühle, Coli, deutlich alkalisch).	Filtrat B (2 weiche Stühle, Coli, schwach alkalisch).
1. 0	1. 0

2. Versuch.

Filtrat A (1 ccm).	Filtrat B (1 ccm).
1. 0	1. 0
2. R_{sp} I_{sp}	2. R_{sp} I_{sp}
3. R_1 I_2 10/8	3. 0

3. Versuch.

Filtrat A (2 ccm).	Filtrat B (2 ccm).
1. Schorf 7/10 R_2 I_2 25/17	1. R_1 I_1 17/9
2. Schorf 10/12 R_2 I_2 20/15	2. R_1 I_{sp} 6/5
3. Schorf 13/10	3. R_{sp}

III.

Gertrude W., 7 Monate, Intoxikation, Scabies.

1. Versuch.

Filtrat A (3 flüssige schleimige Stühle, Reinkultur von Paracoli).	Filtrat B (2 weiche Stühle, Reinkultur von Paracoli).
1. 0	1. 0

2. Versuch.

Filtrat A (1 ccm).	Filtrat B (1 ccm).
1. R_1 I_1 15/10	1. 0
2. R_1 I_1 12/10	2. 0
3. Schorf 10/8	3. 0
4. Schorf 10/6	4, 0

IV.

Anton St., $4^1/_2$ Monate, Rachitis, Leistenhernie, alimentäre Intoxikation. Exitus.

Filtrat A (6 flüssige schleimige Stühle, Coli mucosus).

1. R_1 I_1 20/16
2. R_2 I_1 17/20
3. Schorf 12/10

V.

Helga U., 7 Wochen, Gonoblennorrhöe, Dyspepsie B.

1. Versuch.

Filtrat A (4 flüssige schleimige Stühle, Proteus + Coli), Reaktion deutlich alkalisch.

1. R_1 I_1 12/12
2. R_1 I_1 12/10
3. Schorf 12/10

2. Versuch.

Filtrat A.	Filtrat A (5 Min. gekocht).
1. R_{sp} I_{sp} 5/3	1. R_{sp} I_{sp} 6/5
2. R_1 I_1 8/5	2. R_1 I_1 6/4
3. R_2 I_1 8/7	3. R_{sp} I_1 4/4
4. Schorf 5/4 I_1 R_0 8/7	4. R_{sp} I_{sp}
5. Schorf 7/6	5. I_{sp}

VI.

Hilda H., $1^1/_2$ Monate, Atrophie, Toxikose.

1. Versuch.

Filtrat A (deutlich alkalisch, 1 flüssiger schleimiger Stuhl, Paracoli, Coli).

1. R_{sp} I_1 15/12
2. R_1 I_1 15/12
3. Schorf 4/4 R_2 I_2 16/12

2. Versuch.

Links: i.c. (deutlich alkalisch).	Rechts: i.c. (neutralisiert).
1. R_{sp} I_0 12/10	1. R_{sp} I_0 12/10
2. R_1 I_1 15/10	2. R_1 I_1 15/12
3. Schorf 7/5 R_0 I_1 15/10	3. Schorf 7/7 R_1 I_2 15/10
4. Schorf 7/5	4. Schorf 7/7

VII.

Erwin B., 7 Monate, Rachitis, Enteritis, geringe Intoxikation.

1. Versuch.

Filtrat A (6 flüssige schleimige Stühle, Paracoli + Coli commun., deutlich alkalisch).	Filtrat A (5 Min. gekocht).
1. R_{sp} I_1 8/5	1. R_1 I_1 14/8
2. R_1 I_1 8/6	2. R_2 I_2 15/8
3. R_1 I_1 10/7	3. R_1 I_1 10/7

VIII.

Maria R., 9 Monate, mittelschwere Dyspepsie.

1. Versuch.

Filtrat A (schwachalkalisch, 3 flüssige schleimige Stühle, Reinkultur von Paracoli).	Filtrat B (1 weicher Stuhl, Reinkultur von Paracoli).
1. R_1 I_1 20/15	1. 0
2. R_1 I_2 17/10	2. 0
3. I_1 17/12	3. 0
4. Schorf 10/5	4. 0

IX.

Margaretha H., 2 Monate, Mittelschwere Dyspepsie.

1. Versuch.

Filtrat A (3 weiche schleimige Stühle, Coli comm.).

1. 0
2. R_0 I_1 10/7
3. R_1 I_1 10/7
4. Schorf 12/10

2. Versuch.

Filtrat A.	Filtrat A (5 Min. gekocht).
1. R_{sp} I_{sp} 5/3	1. R_{sp} I_1 8/5
2. R_{sp} I_1 10/5	2. R_{sp} I_1 10/6
3. R_1 I_1 10/7	3. R_1 I_1 5/5
4. R_0 I_1 10/7	4. R_0 I_1 5/5

X.

Anna, F., 3 Monate, Furunkulose, mittelschwere Dyspepsie.

1. Versuch.

Filtrat A (deutlich alkalisch; 4 weiche schleimige Stühle, Paracoli).

1. R_1 I_1 14/12
2. R_1 I_1 14/12
3. Schorf 9/8

2. Versuch.

Filtrat A.	Filtrat A (5 Min. gekocht).
1. R_{sp} I_{sp} 4/2	1. 0
2. R_1 I_1 7/5	2. 0
3. Geringer Schorf R_1 I_1 8/6	3. 0
4. Schorf 6/5	4. 0

XI.

Elfriede Sch., 8 Tage, Frühgeburt, 2 Monate, schwere Dyspepsie.

Filtrat A (stark alkalisch, 3 flüssige schleimige Stühle, Reinkultur von Paracoli).	Filtrat A (5 Min. gekocht).
1. R_{sp} I_1 20/14	1. R_{sp} I_1 10/7
2. R_1 I_2 15/12	2. I_{sp} 5/6
3. Schorf 10/5 R_2 I_2 14/12	3. 0

XII.

Gertrude R., 2 Monate, Dermatitis seborrhoides, Atrophie, toxische Enteritis.

1. Versuch.

Filtrat A (deutlich alkalisch, 5 flüssige schleimige Stühle, Proteus vulg.).	Filtrat A (5 Min. gekocht).
1. R_{sp} I_{sp}	1. R_{sp} I_{sp}
2. R_1 I_1 14/6	2. R_{sp} I_{sp} 5/6
3. R_1 I_1 15/6	3. R_{sp} I_{sp}

Versuch mit dem Filtrat aus dem Jejunum, gleich nach dem Tode entnommen.

Filtrat J (schwach sauer, Coli comm., Bac. aerog.).	Filtrat J (5 Min. gekocht).
1. R_1 I_0 10/7	1. 0
2. R_1 I_1 8/7	2. 0
3. Schorf 8/12 R_2 I_2 16/12	3. Schorf 8/7
4. Narbe 12/10	4. Narbe 12/10

3. Versuch.

Filtrat J (1 ccm).	Filtrat J (1 ccm, 5 Min. gekocht).
1. R_1 I_1 13/12	1. R_1 I_1 12/10
2. R_{sp} I_1 12/10	2. R_1 I_1 9/7
3. R_1 I_1 11/7	3. R_1 I_1 8/12

4. Versuch.

1 ccm Blutserum i.c. (Bild).

1. R_2 I_2 35/30 Schorf 13/12
2. R_2 I_2 30/28 Schorf 13/13
3. R_2 I_2 28/22 Schorf 12/12

XIII.

Gertrude W., 5 Monate, Otitis med., mittelschwere Dyspepsie.

1. Versuch.

Filtrat A (deutlich alkalisch, 4 weiche schleimige Stühle, Coli comm., Paracoli).	Filtrat B (leicht alkalisch, 2 weiche Stühle, Coli comm.).
1. R_1 I_1 14/13	1. I_{sp} 8/6
2. Schorf 6/5 I_2 12/7	2. 0
3. Schorf 16/14	3. 0

XIV.

Hubert G., 1 Monat, Pseudohermaphrod. femin. und schwere Dyspepsie.

Filtrat A (deutlich alkalisch, 1 flüssiger schleimiger Stuhl, Paracoli, Coli comm.).	Filtrat A (5 Min. gekocht).
1. R_1 I_1 15/12	1. R_{sp} I_1 12/7
2. R_1 I_1 13/9	2. R_0 I_{sp} 3/3
3. R_1 I_1 13/8	3. 0
4. Schorf 12/9	4. 0

XV.

Johann F., $3^1/_2$ Monate, Intoxikation, Durchwanderungsperitonitis. Exitus.

1. Versuch.

Filtrat A (deutlich alkalisch, 1 flüssiger schleimiger Stuhl, Paracoli, Coli comm.).	Filtrat A (5 Min. gekocht).
1. R_1 I_{sp} 17/7	1. R_0 I_{sp} 10/5
2. R_2 I_1 12/5	2. R_2 I_1 10/5
3. R_1 I_1 12/8	3. R_2 I_2 13/12
4. Schorf 7/4 I_1 12/7	4. R_2 I_1 14/10
5. Narbe 12/7	5. R_1 I_1 13/10

2. Versuch.

(Filtrat aus dem Jejunum.)

Filtrat J (neutral, Paracoli, Coli comm.).	Filtrat J (5 Min. gekocht).
1. 0	1. R_1 I_1 10/6
2. R_1 I_{sp} 8/5	2. R_1 I_{sp} 7/5
3. Schorf 7/5 R_1 I_1 13/7	3. Schorf 6/5 R_1 I_1 12/7
4. Narbe 10/6	4. Narbe 12/7

3. Versuch.

1 ccm Blutserum i.c. (deutlich alaklisch).

1. R_1 I_{sp} 10/6
2. R_1 I_1 10/7
3. R_1 I_1 15/16

XVI.

Robert K., 4 Wochen, enterale Toxikose, Sklerem, Bronchopneumonie. Exitus.

1. Versuch.

Filtrat A (deutlich alkalisch, 4 flüssige schleimige Stühle, Proteus vulg.).	Filtrat A (5 Min. gekocht).
1. R_1 I_1 15/10	1. R_{sp} I_1 13/8
2. I_1 R_1 13/10	2. I_1 R_1 7/5
3. Schorf 5/4 R_{sp} I_1 13/7	3. R_{sp} I_1 6/5
4. Schorf 10/6 I_1 13/8	4. I_1 6/5
6. Narbe 10/7	6. I_{sp} 5/6

2. Versuch.
(Filtrat aus dem Jejunum.)

Filtrat J (deutlich sauer, Strept., Coli comm.).	Filtrat J (5 Min. gekocht).
1. R_1 I_1 20/15	1. R_1 I_1 12/10
2. R_1 I_{sp} 12/5	2. R_1 I_{sp} 10/5
3. I_1 12/10	3. I_1 6/6
4. Schorf 10/10	4. Schorf 6/3
5. Narbe 8/6	5. Narbe 6/4

3. Versuch.

1 ccm Blutserum i.c. (deutlich alkalisch).

1. Schorf 5/5 R_2 I_2 13/8
2. Schorf 7/5 R_2 I_2 15/11
4. Narbe 15/9

XVII.

Rosa W., Frühgeburt, 4 Wochen, mittelschwere Dyspepsie.

1. Versuch.

Filtrat A (deutlich alkalisch, 3 flüssige schleimige Stühle, Paracoli, Coli comm.).	Filtrat B (schwach alkalisch, 2 weiche Stühle, Coli comm.).
1. R_{sp}	1. 0
2. R_1 I_{sp} 8/7	2. 0
3. R_1 I_1 15/13	3. 0
4. R_1 I_1 15/12	4. 0

2. Versuch.
(Anderes Tier.)

Filtrat A 1 ccm.	Filtrat B 1 ccm.
1. R_2 I_1 10/7	1. R_1 I_{sp} 3/4
2. Schorf 6/6 R_1 I_1 10/7	2. R_1 I_{sp} 5/3
3. Schorf 7/6 R_1 I_1 11/7	3. R_{sp} I_{sp}
5. Schorf 6/6 R_{sp} I_1 15/10	5. 0

XVIII.

Willibald B., Habituelles Erbrechen, mittelschwere Dyspepsie.

Filtrat A (deutlich alkalisch, 2 flüssige schleimige Stühle, Proteus, Paracoli).	Filtrat B (Spur alkalisch, 1 weicher Stuhl, Coli comm.).
1. 0	1. 0
2. R_{sp} I_1 8/8	2. 0
3. R_{sp} I_1 10/9	3. 0
4. Schorf 10/9	4. 0

XIX.

Maria L., $9^1/_2$ Monate, Atrophie, leichte Dyspepsie (gutgedeihendes Kind).

Filtrat A (deutlich alkalisch, 3 flüssige schleimige Stühle, Coli muc. + Coli comm.).	Filtrat B (deutl. alkalisch, 3 weiche Stühle, Coli comm. Paracoli).
1. 0	1. 0
2. I_{sp} R_{sp}	2. 0
3. 0	3. 0

XX.

Ernst S., 4 Monate, leichte Intoxikation, Dystrophie.

Filtrat A (deutlich alkalisch, 4 weiche schleimige Stühle, Paracoli).	Filtrat B (schwach alkalisch, 1 weicher etwas schleimiger Stuhl, Paracoli).
1. 0	1. 0
2. R_1 I_1 10/6	2. 0
3. R_{sp} I_1 11/7	3. 0

XXI.

Hermann P., 1 Monat, Gastroenteritis , Durchwanderungsperitonitis. Exitus.

1. Versuch.

Filtrat J (deutlich alkalisch, Paracoli + Coli comm.)	Filtrat J (1 Stunde bei 60 bis 70° erhitzt).
1. R_1 I_1 15/14	1. 0
2. R_2 I_1 12/12	2. 0
4. Schorf 10/6	3. 0

2. Versuch.
(Filtrat aus dem Dickdarm.)

Filtrat D (deutlich alkalisch, Coli comm.).	Filtrat D (1 Stunde bei 60 bis 70° erhitzt).
1. R_1 I_1 14/12	1. R_1 I_1 10/10
2. Schorf 9/5 R_1 I_1 8/6	2. R_1 I_1 6/4
3. Schorf 6/5 R_1 I_1 10/7	3. I_1 6/4
4. Schorf 6/5	4. I_{sp}

XXII.

Irene P., $7^1/_2$ Monate, mittelschwere Dyspepsie, Anämie.

1. Versuch.

Filtrat A (deutlich alkalisch, 2 flüssige Stühle, Paracoli, Coli comm.).	Filtrat B (schwach alkalisch, 3 geformte Stühle, Paracoli, Coli comm.).
1. R_1 I_1 5/3	1. 0
2. R_1 I_1 5/4	2. 0
3. R_1 I_1 8/7	3. 0
5. Schorf 7/5	4. 0

XXIII.

Gertrude B., 2 Monate, akute rezidivierende Dyspepsie.

Filtrat A (deutlich alkalisch, 3 weiche schleimige Stühle, Coli muc., Coli comm.).	Filtrat B (Spur alkalisch, 2 weiche Stühle, Paracoli, Coli comm.).
1. R_1 I_1 10/6	1. R_1 I_1 8/4
2. R_1 I_1 10/7	2. R_1 I_{sp} 5/6
4. R_1 I_1 10/6	4. 0

XXIV.

Johann A., $3^1/_2$ Monate, Atrophie und Dyspepsie B.

Filtrat A (deutlich alkalisch, 2 weiche schleimige Stühle, Proteus vulg.).	Filtrat B (schwach alkalisch, 1 weicher Stuhl, Paracoli + Coli comm.).
1. 0	1. 0
2. R_1 I_{sp} 7/5	2. 0
3. R_{sp} I_{sp} 10/7	3. 0

XXV.

Grete S., 7 Wochen, rezidivierende Toxikose.

Filtrat A (deutlich alkalisch, 2 weiche schleimige Stühle, Reinkultur von Paracoli).	Filtrat B (schwach sauer, 2 flüssige etwas schleimige Stühle, Paracoli + Coli comm.).
1. R_1 I_1 10/8	1. 0
3. R_1 I_1 9/7	3. 0
4. Schorf 9/7	4. 0

XXVI.

August G., 3 Wochen, Intoxikation.

Filtrat A (deutlich alkalisch, 2 flüssige schleimige Stühle, Reinkultur von Paracoli).	Filtrat A (5 Min. gekocht).
1. R_{sp} I_{sp} 4/3	1. 0
2. R_1 I_1 6/6	2. 0
3. R_1 I_1 6/5	3. 0

XXVII.

Elisabeth Sch., 3 Monate, gesundes, künstlich ernährtes Kind.

1 ccm Blutserum i.c.

1. R_1 I_0 15/12
2. R_1 I_0 15/12
3. R_1 I_1 7/7
4. R_1 I_{sp} 7/7

1 ccm Blutserum eines Erwachsenen i.c.

1. 0
2. 0
3. 0
4. 0

Zusammenfassung.

1. Es wird an Hand von Untersuchungen bei 26 Säuglingen der Nachweis geführt, daß im Intracutanversuch am Meerschweinchen bei akuter schwerer Darmstörung durch Injektion von Stuhlkeim- und Darmchymuskeimfiltraten positive Reaktionen erzielt werden können, die nach Ausheilung der Darmstörung fehlen.

2. Die im Tierversuch toxisch wirkende Substanz läßt sich in der Mehrzahl der Fälle durch 5 Minuten langes Kochen nicht zerstören, ist thermostabil.

3. Die Keimfiltrate der akut-dyspeptischen Kinder sind meist deutlich alkalisch, nach Heilung der Dyspepsie verlieren sie den starken Alkalescenzgrad.

4. Die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen stützen die Ansicht, daß endogene Virulenzschwankungen der Colistämme in der Ätiologie eine Rolle spielen.

Literaturverzeichnis.

Adam, A., Dyspepsiecoli. Zur Frage der bakteriellen Ätiologie der sog. alimentären Intoxikation. Jb. Kinderheilk., **116**, III. F. **66**, H. 1/2, 8 (1927). — *Beck, Adolf*, Über den Befund einer dem Paratyphus A-Bacillus ähnlichen Colivariante im Urin eines Kindes. Ref. Zbl. Kinderheilk. **26**, 421 (1932) — Zbl. Bakter. I **122**, 537 (1931). — *Goldschmidt, Rosel*, Coliendotoxinversuche. Jb. Kinderheilk. **133**, 346 (1931). — *Hamilton, Bengt, Laslo, Kajdi* u. *Dorothy Merker*, The acidosis of acute diarrhoe in infancy. Ref. Zbl. Kinderheilk. **23**, 695 (1930) — Amer. J. Dis. Childr. **38**, 314 (1929). — *Platenga, B. P.*, Das Colitoxin. Jb. Kinderheilk. **129**, 253 (1930). — *Röthler, H.*, Über das Verhalten der Amine bei Dyspepsie und Intoxikation. Jb. Kinderheilk. **120**, III. F. **70**, H. 3/4, 162 (1928). — *Rosenbaum, S.*, Das Intoxikationssyndrom im Tierexperiment. Mschr. Kinderheilk. **39**, H. 1/2, 121. — *Roske, Georg*, Über Bedingungen der Aminbildung durch Bact. coli. Jb. Kinderheilk. **120**, III. F. **70**, H. 3/4, 186 (1928). — *Silberstein, Fritz*, u. *Grete Singer*, Beitrag zur Pathogenese der akuten Ernährungsstörung im Säuglingsalter. Jb. Kinderheilk. **107**, 329 (1925). — *Weise, K.*, Zur Frage des Dyspepsiecoli. Mschr. Kinderheilk. **31**, H. 3/4, 404 (1926).

Graz, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Bonn. — Direktor: Prof. Dr. *Th. Gött.*)

Über periphere Nervenendigungen in den äußeren Genitalien von Neugeborenen.

Von
Privatdozent Dr. **J. Becker.**

Mit 3 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 6. Mai 1933.*)

Unmittelbarer Anlaß für die nachstehend mitgeteilten Untersuchungen über die peripheren Nervenendigungen in der Haut der äußeren Genitalien bei Neugeborenen war die bisherige Lücke im Bestande der somatischen Voraussetzungen der Sexualität des Neugeborenen.

Das Vorhandensein und der Differenzierungsgrad der peripheren receptorischen nervösen Organe in den äußeren Genitalien bei älteren menschlichen Feten und gesunden Neugeborenen ist bisher nicht untersucht worden. *D. Ohmori* (1923), der sich der Mühe unterzog, die Entwicklung der Innervation der Genitalapparate als peripherer Aufnahmeorgane der genitalen Reflexe mit modernen histologischen Methoden zu studieren, untersuchte an menschlichem Material Embryonen von 9 bis 18,5 cm Länge und eine Reihe von Kindern und Erwachsenen; das jüngste Kind war 1 Monat alt. Es fehlen also die Entwicklungsstufen etwa zwischen dem 5. Embryonalmonat und dem 2. Lebensmonat. Außerdem betont *Ohmori* selbst bei der Diskussion seiner Befunde, daß „die zur Untersuchung gelangenden jüngeren Individuen ausschließlich kranke, vielleicht etwas hypoplastische gewesen sein dürften. Material von gesunden Verunglückten, auch des Kindesalters, das uns nicht zur Verfügung stand, müßte diesbezüglich doch zur Kontrolle noch herangezogen werden".

Es war aber nicht allein die *Ohmori* selbst erwünscht erscheinende Kontrolle an gesundem Material, die unsere Untersuchungen veranlaßte, als vielmehr in erster Linie die nach wie vor bestehende Unkenntnis über die peripheren Nervenendigungen gerade bei Neugeborenen. Da um die Zeit der Geburt die Genitalorgane des Kindes, wenn auch unter dem Einflusse des mütterlichen Hormonbestandes, in einem vorüber-

gehenden Zustande der Anregung sich befinden, so ist es von besonderem Interesse, zu wissen, wieweit zu diesem Zeitpunkte die peripheren Aufnahmeorgane der genitalen Reflexe angelegt und differenziert sind. Der Hinweis auf den Umfang der postnatalen Entwicklung der Pyramidenbahn und der Großhirnrinde genügt, um anzudeuten, wie groß die Entwicklungsspanne möglicherweise sein könnte.

Material und Methode.

Das Material für unsere Untersuchungen wurde freundlicherweise von der Universitäts-Frauenklinik und von Herrn Prof. *H. Cramer* so frisch wie nur möglich zur Verfügung gestellt, wofür wir auch an dieser Stelle unsern herzlichsten Dank sagen möchten.

Es handelt sich ausnahmslos um während oder kurz nach der Geburt gestorbene gesunde Feten und Kinder, deren äußere Genitalien sofort entnommen und fixiert wurden. Bei einem Teile des Materials gelang die Darstellung der nervösen Organe mit Methylenblau. In jedem Falle wurde Material für die *Bielschowsky*-Imprägnation fixiert.

Ergebnisse:

Mit der Methylenblaumethode sowohl wie mit der Silberimprägnation nach *Bielschowsky* läßt sich die große Anzahl der Nervenverzweigungen im äußeren Genitale des Neugeborenen darstellen. Die hier allein interessierenden Nervenendigungen dagegen erweisen sich als außerordentlich spärlich; da bei der Methylenblaumethode durch gelegentliche Mitfärbung anderer Gewebselemente störende Überlagerungen vorkommen, geben wir jetzt ausschließlich der *Bielschowsky*-Imprägnation den Vorzug und machen nur für besondere Zwecke von der Methylenblaufärbung Gebrauch, die dann allerdings unübertroffen eindrucksvolle Bilder liefert.

Im Praeputium fanden wir Lamellenkörperchen von der Art der *Vater-Pacini*schen Körperchen; daneben kommen ganz vereinzelt im subcutanen Bindegewebe des Praeputiums eigenartige Lamellenkörperchen vor, die innerhalb eines konzentrischen Lamellensystems zwei „Endorgane“ enthalten, die sich von den *Vater-Pacini*schen Körperchen dadurch unterscheiden, daß um den Innenkolben eine Doppelreihe von Zellen angeordnet ist (siehe Abb. 1). Sie erinnern in ihrem Aufbau so am ehesten an die unter der Bezeichnung „*Herbst*sche Körperchen“ bekannten Gebilde; ob es sich etwa um unfertige Anlagen von *Vater-Pacini*schen Körperchen handelt, sei dahingestellt. Freie intraepitheliale Endigungen sind in der Haut des Praeputiums bei Frühgeborenen etwas reichlicher, bei Neugeborenen nur noch spärlich zu finden. Endigungen, die etwa den *Meissner*schen Körperchen mit Sicherheit entsprechen würden, habe ich nicht feststellen können; ganz vereinzelt sieht man Achsenzylinder bis unter die Epithelgrenze vordringen, dort Schlingen bilden und manchmal auch mit einem benachbarten, morphologisch

ähnlichen Gebilde durch eine Seitenfaser in Verbindung treten, die durch ihre Beziehung zu Zellen vielleicht unfertige Anlagen *Meissner*scher Körperchen sein könnten.

In der *Glans penis* liegen zwischen den großen Bluträumen in der Tiefe ganz vereinzelte Lamellenkörperchen. Im subepithelialen Binde-

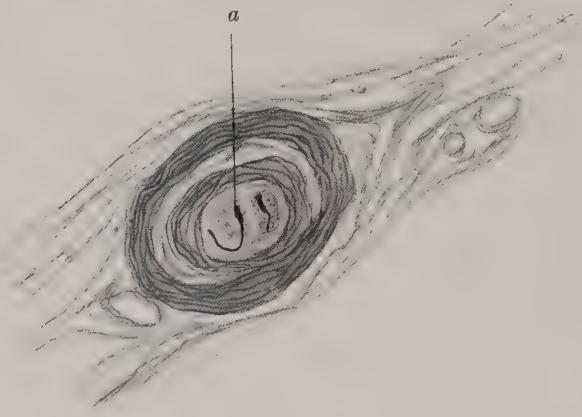


Abb. 1. Lamellenkörperchen aus dem Praeputium eines Neugeborenen. Gefrierschnitt. Bielschowsky-Imprägnation Zeiss-Apochr. 16 mm. Comp. Ok. 6. *a* = Nervenfaser.

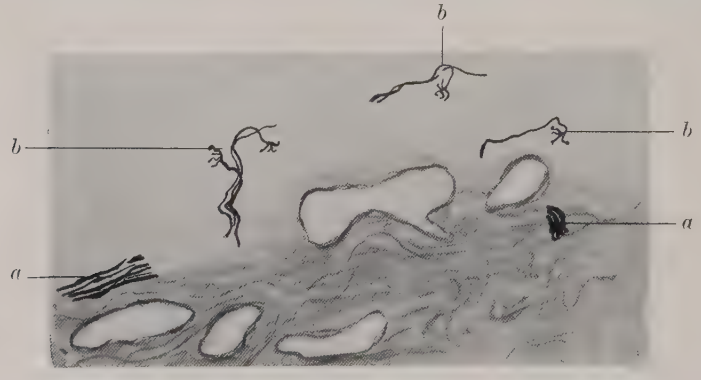


Abb. 2. Aus der Glans penis eines Neugeborenen. Technik wie Abb. 1. *a* = schräg angeschnittene kleine Nervenstämme. *b* = eigenartige Aufsplitterungen mit endständigen „Varicositäten".

gewebe habe ich keine Endkolben vom Typ der *Dogiel*schen Genitalkörperchen mit Sicherheit feststellen können (Abb. 2). In etwa erinnert eine mit zahlreichen Schlingen ausgestattete Endverzweigung (Abb. 3, III) an solche, die jedoch als große Seltenheit ganz vereinzelt aufgefunden wurden. Weiterhin kamen Endigungen in mannigfachem Formenreichtum gelegentlich zur Beobachtung, die entweder als ein Gewirr feinster axoplasmatischer Schlingen erscheinen (Abb. 3, I) oder als Um-

kehrung von feinen Nervenfäserchen mit mehr oder weniger stark ausbildeten Varicositäten (Abb. 3, II). Im ganzen genommen, sind die Gebilde, die überhaupt als „Nervenendigungen" anzusprechen sind, sehr spärlich und zudem vollkommen uncharakteristisch (Abb. 2), mit Ausnahme der tiefer gelegenen Lamellenkörperchen. Dasselbe gilt für die Clitoris. Die Aufsplitterung und Schlingenbildung markloser Fäserchen und die Ausbildung von Endknäueln ist in keiner Weise dem Reichtum an wohldefinierten nervösen Endkolben an der gleichen Stelle bei älteren Kindern und Erwachsenen vergleichbar.

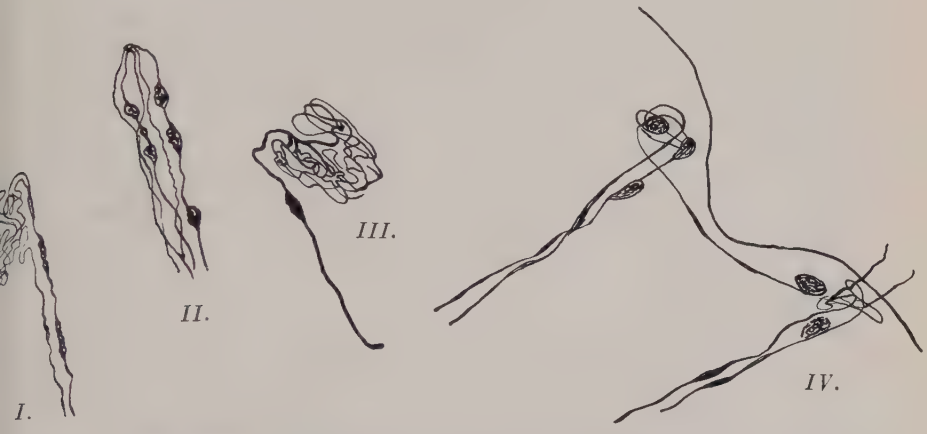


Abb. 3. Endausbreitungen von Nervenfasern im subepithelialen Bindegewebe der Glans penis eines Neugeborenen. Aufsplitterung und Schlingenbildung. Bielschowsky-Imprägnation. *I.* Vergrößerung etwa 1000. *II.* Vergrößerung etwa 640. *III.* Vergrößerung etwa 1150. *IV.* Subepitheliale Nervenfasern aus dem Praeputium eines Neugeborenen. Vergrößerung etwa 1000.

In der Urethralschleimhaut dagegen finden sich sehr reichlich intraepitheliale Endigungen und im darunterliegenden Bindegewebe auch reichlich Endauffaserungen in den verschiedenen, jedoch auch uncharakteristischen Formen.

Diese Armut an Nervenendorganen und ihre geringe Differenzierung in der Glans bei Neugeborenen besteht aber nicht nur absolut, sondern sie fällt auch auf als Gegensatz zu dem Reichtum der Lippen an differenzierten Endorganen und dem Vorhandensein von zwar nicht fertig ausgebildeten, aber immerhin gut erkennbaren *Meissner*schen Körperchen an Fingern und Zehen.

Wenn man von dem morphologischen Befunde auf die funktionellen Leistungen Rückschlüsse ziehen wollte, dann könnte man nur zu dem Ergebnis kommen, daß, am Vorhandensein und dem Entwicklungsgrade der receptorischen nervösen Endorgane gemessen, beim Neugeborenen die Reizaufnahme in der Sexualsphäre eine Angelegenheit zweiter Ord-

nung ist gegenüber der Oralgegend, ja sogar geringer als etwa in der Kopfhaut oder an den Fingerkuppen.

Zusammenfassung.

Mit der Methylenblaumethode und der Silberimprägnation nach *Bielschowsky* wurden bei Frühgeborenen und Neugeborenen die nervösen Endorgane der äußeren Genitalien untersucht. Freie intraepitheliale Nervenendigungen wurden im Epithel der Glans und des Praeputiums spärlich, in der Urethralschleimhaut reichlicher gefunden. Außer Anlagen von Lamellenkörperchen, die sich der Gruppe der als *Vater-Pacini*sche und *Herbst*sche Körperchen bekannten Nervenendorgane anreihen lassen, wurden in spärlicher Anzahl Endgebilde markloser Nervenfasern gefunden, die sehr vielgestaltig erscheinen als Schlingenbildungen und Endaufsplitterungen, jedoch in keiner Weise mit den differenzierten nervösen Endorganen älterer Kinder und Erwachsener gleichgestellt werden können. Auch im Vergleich zu den nervösen Endorganen der Lippen bei Neugeborenen fällt der Mangel entsprechender differenzierter Gebilde in den äußeren Genitalien bei Neugeborenen männlichen und weiblichen Geschlechtes auf.

Literaturverzeichnis.

Ohmori, D., Über die Entwicklung der Innervation der Genitalapparate als peripheren Aufnahmeapparat der genitalen Reflexe. Z. Anat. **70**, 347 (1924) (Literatur). — *Stöhr, Ph.*, in Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Band Nervensystem. Berlin: Julius Springer 1928 (vollständiger Literaturnachweis!).

Bonn, Universitäts-Kinderklinik.

Aus dem Staatlichen Mikrobiologischen Institut und dem Nordkaukasischen wissenschaftlichen Institut für Kinderforschung Rostow am Don.)

Mikroflora der unspezifischen Vulvovaginitis bei Kindern.

Von

Dr. **G. Chaskina-Munder.**

(*Eingegangen am 12. Mai 1933.*)

Im Institut für Kinderforschung zu Rostow am Don wurden von mir 100 Mädchen im Alter von 1—12 Jahren untersucht und die Mikroflora des Vaginalsekrets bei denselben festgestellt.

Darunter waren 52 Mädchen aus Arbeiterfamilien, 41 aus Beamtenfamilien und 7 aus sonstigen Familien.

Aus der Untersuchung der sozialen Lebensbedingungen ergab sich, daß schlechte Bedingungen der persönlichen Hygiene und des Schlafes, auch mangelhafte Wäsche und schlechte Wohnungsverhältnisse die hauptsächlichsten Faktoren sind, die zur Erkrankung an V.v. beitragen.

Aus der Untersuchung des physischen Status, der Konstitution und Somatologie der an V.v. leidenden und gesunden Mädchen kann man augenscheinlich schließen, daß die unvollwertige Konstitution als Hauptfaktor endogenen Charakters, der zur Erkrankung an V.v. beiträgt, erscheint: Dysplasismus, Infantilismus, Endokrinopathie, was in unregelmäßiger Funktion des Hormonalapparats zum Ausdruck kommt und infolgedessen den regelmäßigen Biochemismus der Vaginalwand stört und so dem Gedeihen der aus der umgebenden Milieu hineingeratenen pathogenen Mikroorganismen zugute kommt. Die Tuberkulose, Blutarmut und Enterobiosis erscheinen als unbedingte Momente, die zur Entwicklung der V.v. bei Kindern beitragen.

Die Neuropathie und Neurasthenie erscheinen als Erkrankungen zweiten Ranges und können als ätiologisches Moment nicht betrachtet werden.

Die Bestimmung der Aerobier im Vaginalsekret wurde nach den von der Vereinigung amerikanischer Bakteriologen angenommenen Standardmethoden angeführt, wie sie von *M. Stutzer* und *W. Wsorow* beschrieben worden ist.

Die Aussaat wurde auf Agar aus Ochsenherz mit Glycerin und Ascites, auf Agar mit Glykose, auf Blutagar und Löwentalschem Nährboden ausgeführt. Bei Kindern ohne Beschwerden über Ausfluß wurde die Aussaat außerdem auf Agar mit Milchmolke zum Zweck der Festlegung von milchsauren Bakteriengruppen

ausgeführt. Die entdeckten Kolonien von Streptokokken, Enterokokken, Diphtheroiden und Katarrhalmikrokokken wurden auch auf vitaminreichem Nährboden *Franssens* studiert.

Das Resultat der Arbeit nach der eben angeführten Methodik war, daß 296 verschiedene Bakterienstämme entdeckt wurden, und zwar in der Gruppe mit klinischem Befund der V.v. 160, in der Gruppe mit V.v., aber ohne subjektive Beschwerden 78 Stämme, und bei Mädchen ohne V.v. 58.

Die Klassifizierung der entdeckten Mikroorganismen wurde nach *Bergey* ausgeführt (Tab. 1).

Tabelle 1. Anzahl der festgestellten Mikroorganismen und ihre Benennung (nach Bergey).

Benennung der Stämme	Absolute Zahl der Fälle	Prozentsatz
Neisseria gonorrhoeae	4	4
Streptococ. haemolytic.	1	1
„ pathogenic. Zangmeist.	3	3
„ viridans Schottmüllers	5	5
„ acidi lactici	2	2
„ Zangmeister-Marpmann	3	3
„ anhaemolytic. Mandelb.	1	1
„ Tierceli seu Enterococ. fecalis	54	54
Staphylococ. albus haemolyticus	13	13
„ „ anhaemolyticus	20	20
„ aureus	6	6
„ epidermidis	4	4
„ albus	2	2
Micrococ. M. albus liquefac.	1	1
„ subflavus Bumm	5	5
„ Freudenreich Guilleb.	3	3
„ saccatus migula	3	3
„ flavus	5	5
„ subflavus	2	2
„ aureus	1	1
„ M. lactic. Marpmann	5	5
„ luteus	1	1
„ aurantiacus	6	6
„ viscosus	2	2
„ cereus	10	10
„ candidus et candic.	5	5
„ ureae	10	10
„ Gaffkya Trevisan	2	2
„ catarrhalis	5	5
B. Escherichia coli	6	6
Schigella dysenteriae	3	3
Salmonella paratyphi	2	2
Flavobacterium lutescens	1	1

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Benennung der Stämme	Absolute Zahl der Fälle	Prozentsatz
Flavobacterium fulvum	2	2
„ buccalis	1	1
„ flavescens	4	4
„ brevis et plicat.	2	2
Bact. vagin. Döderleins	1	1
Proteus vulgaris	1	1
Bac. megatherium De Bary	1	1
Bact. kurthia Zopf	1	1
Bac. subtilis	1	1
Corynebacterium	45	45
Haemophilus influenzae	24	24
Pneumococcus Fränkels	2	2
Diplobacillus Friedländer	2	2
Sarcinen	11	11
Bac. acidi lactici	6	6
Achromobacterium venos. et lipolyt.	3	3

Anmerkung: Stämme, die nur in 1—3 Kolonien im Schälchen festgestellt wurden, sind hier nicht angegeben.

Als Hauptbewohner der Kindervagina erscheinen die Kokken. Von 100 bakteriologischen Untersuchungen entdeckten wir nur bei einem Mädchen B., 10 Jahre alt, mit ausgeprägten sekundären Geschlechtszeichen, aber noch nicht menstruierend — die Stäbchen von *Döderlein* in Reinkultur. Bei allen übrigen Aussaaten erschienen die Kokken entweder als dominierende oder als begleitende Abart, aber stets bildeten sie eine beträchtliche Anzahl von Kolonien. Am häufigsten kamen die Mikrokokken vor, sie scheinen im Vaginalsekret bei Mädchen die Hegemonie zu haben.

Die *Neisser*schen Gonokokken und die hämolytischen Streptokokken wurden bei an V.v. leidenden Mädchen gefunden, der Mikrococcus catarrhalis in einem Falle auch bei einem gesunden Mädchen.

Die Mikrokokken Neisseria flava und die nichthämolytischen Streptokokken von *Mandelbaum* sind nur bei gesunden Kindern entdeckt worden. Der Milchsäurestreptococcus ist einmal im eiternden Vaginalsekret entdeckt worden, aber er begleitete den hämolytischen Staphylococcus, der in diesem Falle wohl als Hauptabart erschien, da die Anzahl der Kolonien von Staphylokokken im Petri-Schälchen im Vergleich zu allen anderen Abarten dominierte.

In den Geschlechtswegen der Mädchen wurden 54 Stämme von Enterokokken gefunden. 25 (46,3%) von diesen Stämmen bildeten Säure und riefen im Thermostat innerhalb 24 Stunden Gerinnung in Milch hervor. 29 (53,7%) von den Stämmen bildeten nur Säure ohne

Gerinnung. 22 (40,7%) Stämme zersetzten Mannit; nicht aktiv in bezug auf Mannit waren 32 (59,3%) Stämme.

Die Gestaltung der Kolonien von Enterokokken auf Agar mit Glykose zeigte einen großen Polymorphismus. Das beste Wachstum der Enterokokken wurde auf vitaminreichem Nährboden von *Franssen* beobachtet, auf dem die Kolonien 2—3 mm Durchmesser erreichten und eine glatte glänzende Oberfläche mit glattem Rande hatten; sie waren leicht getrübt mit opalfarbiger Nüance und schwachkörnig. Alle Stämme der Enterokokken wurden Mäusen injiziert, erwiesen sich aber für dieselben als nicht virulent. In einigen Fällen war der Enterococcus die Hauptabart, der Haupturheber der unspezifischen V.v. gewesen, da die ihn begleitenden Abarten als unbedingte Saprophyten erschienen und durch die Anzahl ihrer Kolonien bezeugten, daß sie nur als Begleitung auftraten. Gewöhnlich wuchsen in solchen Fällen aktive Stämme von Enterokokken, die Mannit zersetzten und in Milch Säure und Gerinnung bildeten.

Ein solcher Stamm, Nr. 31, wurde im Vaginalsekret eines Mädchens von 12 Jahren entdeckt, das 2 Monate lang an V.v. litt. Die 24stündige Kultur dieses Stammes auf Agar wurde einem Meerschweinchen unter die Haut injiziert, und es verendete nach 3 Wochen. Die Obduktion zeigte eine herdartige Pneumonie in den Lungen und Stauungserscheinungen im Herzen. Das Bauchfell und die Wände des Dickdarmes waren stark hyperämisch; in der Harnblase 1—$1^1/_2$ ccm blutigen Harns. In Nieren, Nebennieren, Leber und Milz wurde keine Herdreaktion vermerkt. In Ausstrichpräparaten des Herzens, der Blase und Bauchhöhle wurden längliche, nicht kapselartige Diplokokken entdeckt. Die Aussaat und biochemische Reaktion bestätigten ihre Identität mit dem Stamm Nr. 31.

Hämolytische Staphylokokken wurden in allen Fällen bei an V.v. leidenden Kindern gefunden; nichthämolytische Staphylokokken, die Gelatine flüssig machten, kamen gleich oft bei an V.v. leidenden Mädchen wie auch bei Mädchen ohne V.v. vor. Alle hämolytischen Stämme von Staphylokokken, Streptokokken und anderen Mikrobien wurden im Vaginalsekret bei Mädchen mit V.v. entdeckt. Sehr möglich, daß wir es hier mit der Tatsache der gesteigerten Virulenz des Mikrobs zu tun haben, infolge der Assoziation mit anderen Mikroorganismen. *Fränkel*sche Diplokokken sind bei Mädchen, die an V.v. krank waren, entdeckt worden. Hier muß ich auf 5 von den entdeckten Stämmen von katarrhalen Mikrokokken und auf 2 Fälle von Diplococ. Neisseria flava etwas näher eingehen. Bakterioskopisch erweisen sich die katarrhalen Mikrokokken sowie Neis. fl. als Gram-negative gepaarte Diplokokken, die jedoch von den *Neisser*schen Gonokokken nach ihrer morphologischen Gestalt wie nach ihrer gegenseitigen Lage zu unterscheiden sind. Trotzdem können sie bei bakterioskopischer Untersuchung des Sekrets zur Fehldiagnose führen, da sie nicht selten auch innerhalb der Zellen liegen.

2 Stämme der Neisseria flava gediehen auf allen Nährböden gut, nach *Bergeys* Meinung ist dieser Gram-negative Diplococcus unzweifelhaft ein Saprophyt.

95% von Mikrokokken, die Gelatine verflüssigen, waren im Vaginalsekret der Mädchen mit V.v. entdeckt worden. Gleichzeitig muß man darauf hinweisen, daß unter den Gelatine nicht verflüssigenden Mikrokokken auch pathogene Abarten vorkommen. Bei der Aussaat des Vaginalsekrets zweier Mädchen wurden die Mikrokokken Gaffkya Trevisan entdeckt.

Man kann sagen, daß die verflüssigenden Mikrokokken als die ständigsten Bewohner der Kindervagina erscheinen und oft die Rolle der primären Erreger der unspezifischen V.v. spielen. Besonders bezieht sich dies auf die aktiven proteolytischen und glykolytischen Stämme in den Fällen, wo die Anzahl solcher Kolonien in den Schälchen prävaliert. Stäbchenförmige Mikrobien werden im Vaginalsekret bei Mädchen seltener entdeckt als Kokken. Das Darmstäbchen wurde 5mal bei Mädchen mit V.v. und 1mal bei einem Mädchen ohne V.v. entdeckt. Bei den ersteren wurde in 5 Fällen 3mal das Darmstäbchen in Reinkultur entdeckt; in einem Falle assoziierte sich das Darmstäbchen zum Enterococcus, im anderen zum Influenzastäbchen. Dysenteriestäbchen wurden in allen 3 Fällen bei an V.v. kranken Mädchen entdeckt. Zwei von diesen Fällen sind von mir früher beschrieben und veröffentlicht.

Von Influenzastämmen waren 23 entdeckt; von diesen Stämmen wurden 13 im Vaginalsekret bei Mädchen ohne subjektive Beschwerden über Ausfluß festgestellt; 10 Stämme wurden bei völlig gesunden Mädchen, ohne jegliche subjektive und objektive Beschwerden über die V.v. entdeckt.

Bei den Mädchen mit V.v. bestanden die Kolonien am Petri-Schälchen vorzugsweise aus Influenzastäbchen; es kamen Fälle mit fast Reinkultur vor. Als Begleitung traten meistenteils die Kokken auf: Staphylokokken, Katarrhalkokken, Enterokokken und nur in einem Falle Diphteroide. Die Anzahl der begleitenden Mikrobenkolonien war in der Regel recht spärlich. Auch konnte das Influenzabacillenträgertum des Vaginalsekrets festgestellt werden, da aus 80 poliklinisch besichtigten und untersuchten Mädchen bei 10 Mädchen ohne V.v. neben der Kokkenflora auch Kolonien von Influenzastäbchen entdeckt worden waren.

Ferner wurden 45 Stämme von Diphteroiden entdeckt. Alle entdeckten Stämme sind morphologisch, biochemisch und biologisch auf Virulenz und auch auf Toxinbildung erforscht worden. 10 Diphteroidenstämme blieben den Zuckern gegenüber indifferent; 9 Stämme zersetzten Glykose. 13 Stämme zersetzten Glykose, Maltose, Saccharose — unter Säurebildung; 1 Stamm zersetzte Glykose, Maltose, Saccharose und Galaktose; 3 Stämme zersetzten Glykose und Dextrin; 1 Stamm zer-

setzte unter Säurebildung Glykose, Maltose und Galaktose und 1 Stamm Glykose, Maltose, Lävulose und Dextrin.

Unsere Stämme fallen mit der Klassifikation *Bergeys* in einzelnen Merkmalen selten vollständig zusammen.

Die Formen der Diphteroidenkolonien auf Agar mit Glykose sind sehr mannigfaltig. Die Morphologie des Stäbchens ist noch mannigfaltiger, vom Coccobacillus an bis zum spindelförmigen körnigen Stäbchen von 6—8 μ und mehr Länge. Es kamen segmentierte, rosenkranzförmige sowohl körnige wie auch nichtkörnige Stäbchen vor. Die einen Stämme waren strenge Aerobier und wuchsen nur an der Oberfläche der Agarsäule, die anderen wuchsen 1—4 cm in der Tiefe der hohen Agarsäule.

Die in bezug auf Zucker aktiveren Stämme wiesen auch einen höheren Grad von Säurebildung in Bouillon mit Glykose auf, sowohl in bezug auf p_H, als auch in bezug auf Titrationsacidität.

In der Mehrzahl der Fälle spielten die Diphtheroiden die Rolle von Begleitern irgendeines pathogenen Grundmikrobs, und nur bei Mädchen Nr. 2 und 41, wo die Anzahl der Diphtheroidenkolonien über die anderen prävalierte und die Stämme ihren biochemischen Eigenschaften nach dem *Loeffler*schen Stäbchen nahekamen, kann man diese Mikrobienart als ätiologisches Moment der akuten V.v. betrachten. Das indifferente Verhalten der Meerschweinchen zu diesen Stämmen hängt augenscheinlich damit zusammen, daß wir es nicht mit typischen *Loeffler*schen Stämmen zu tun haben, sondern mit einer ihnen nahestehenden Gruppe.

Die Diphtheroiden besaßen die Fähigkeit, in Symbiose mit beliebigen Mikroorganismen zu wachsen sowohl mit glykolytischen wie mit proteolytischen und hämophilen. Dieser Umstand ist von außerordentlicher Bedeutung für den klinischen Verlauf der durch Diphtheroide hervorgerufenen Infektionen, die durch begleitende aktive pathogene Mikroorganismen gestärkt werden können.

Aus allen Angaben über die Mikroflora der V.v. bei Kindern ist zu schließen, daß die unspezifische V.v. keinen spezifischen Erreger hat. Ein beliebiger pathogener Mikroorganismus kann der Urheber der unspezifischen V.v. werden, wenn er in die Geschlechtswege eines Mädchens gerät, welches somatisch geschwächt und konstitutionell unvollwertig ist. Schlechte Bedingungen der persönlichen Hygiene und des Schlafes, schlechte Wohnungsverhältnisse tragen zum Eindringen von Mikroorganismen bei, die vielleicht bedingt pathogen erscheinen, aber in Symbiosis miteinander eine Reihe von Entzündungsprozessen verschiedenen Grades hervorrufen. Der Charakter der V.v. hängt von der Virulenz des eingedrungenen Mikrobs ab, von der sozialen Umgebung, in der sich das Kind befindet und von der biologischen Vollwertigkeit seines Organismus.

Bei Entscheidung der Frage der Isolierung des an V.v. kranken Kindes sollen der klinische Befund und die Laboratoriumsuntersuchung maßgebend sein.

In der akuten Periode, wenn das Kind der Hospitalisation bedürftig ist, ist eine Isolierung unvermeidlich. Was die chronische V.v. anbetrifft, die von Zeit zu Zeit Rezidive aufweist, so soll die Isolierung, falls die Erkrankung nicht gonorrhoisch ist, unter denselben Bedingungen vollzogen werden, wie sie für alle Bacillenträger festgesetzt sind.

Tabelle 2. Klassifikation der Reinheit der Geschlechtswege bei Mädchen von 10 bis zu 13 Jahren.

Ausfluß	Art des Ausflusses	Reaktion	Epithelium	Leukocyten	Stäbchen *Döderleins*	Mikroflora	Reinheit
(±)	Durchsichtig-wässerig	Schwach sauer	++ Mit markiertem Zentrum und klarem Protoplasma	—	±	Einförmige Kokken spärlich	I°
+	Leicht getrübt, schleimartig	Schwach sauer	++ Mit markiertem Zentrum	+	—	Kokken in vermehrter Anzahl	II°
++	Schleim-eitrig	Schwach sauer	+ Locker	++	—	Gram-pos. u. Gram-neg. Kokken u. Stäbchen	III°
+++	Eiter-schleimig oder eitrig	Schwach sauer oder alkalisch	± Locker auseinanderfallend	+++	—	Vielfarbig, verschiedenartig, reichlich	IV°

Ein letzter Teil meiner Arbeit galt der Frage des Reinheitsgrades des Vaginalsekrets bei Mädchen vor der Pubertät. Da für Kinder bis zu 10 Jahren die Kokkenflora als normal gilt, muß dieses qualitative Kennzeichen uns als Ausgangspunkt bei Bestimmung der Reinheit des Vaginalsekrets bei Mädchen dienen. Außer dem qualitativen soll noch das quantitative Kennzeichen hinzukommen, da dieses letztere das erstere verändert. Bei 100 von uns untersuchten Mädchen wurde bei 29 kein Entzündungsprozeß festgestellt. Die Zahl der Stämme, die im Vaginalsekret dieser Mädchen entdeckt worden waren, ist absolut und prozentuell kleiner als bei Mädchen mit V.v. Bei 4 gesunden Mädchen wurde je eine Art von Mikrobien, bei 17 (60%) gesunden Mädchen je zwei Arten, bei 8 Mädchen je 3 Arten verschiedener Mikroorganismen

entdeckt. In den Ausstrichpräparaten des Vaginalsekretes der gesunden Mädchen ist das Vorhandensein von Plattenepithelien mit gut erhaltener Protoplasma und deutlichem Zentrum zu verzeichnen. Fälle, wo das Epithelium locker und auseinanderfallend war, wurden von einer größeren Menge von Mikroorganismen begleitet. Leukocyten kamen 2—5 im Gesichtsfeld vor.

Diese Ergebnisse über den Charakter des Vaginalsekrets gesunder und kranker Mädchen geben uns den Schlüssel zur Bestimmung des Reinheitsgrades des Vaginalsekretes bei Mädchen von 10—12 Jahren, wozu ich meinerseits vorstehendes Schema empfehlen möchte (Tab. 2.)

Rostow am Don, Institut für Kinderforschung.

Psychogene Störungen in der Vorpubertät.

Von

Josef K. Friedjung (Wien).

(*Eingegangen am 15. Mai 1933.*)

In meiner Darstellung der Pathologie des einzigen Kindes und in den ihr folgenden Schilderungen der sog. Milieukinder stützte ich mich auf ein Beobachtungsmaterial, das zumeist unter dem 11. Jahre stand. Von den 264 Einzigen z. B., die mir Modell gestanden hatten, waren nur 12 jenseits des 11. Lebensjahres. Die eigenartige neurotische Veränderung dieser Kinder war darum so fesselnd und neuartig, weil sie in einem großen Ausmaße in körperlichen Störungen bestand, die allerdings regelmäßig mit auffälligen Wesensveränderungen vergesellschaftet waren. So litten unter 119 einzigen Knaben 61, unter 145 einzigen Mädchen 79 an Anorexie, 29 Knaben, 34 Mädchen unter ihnen etwa an habitueller Stuhlverhaltung. Verfolgt man das Schicksal solcher Kinder weiter, so stellt sich, sofern sie nicht durch eine glückliche Therapie zur Norm gebracht wurden, heraus, daß ihre körperlichen Zeichen und Beschwerden meist allmählich abblassen, daß aber dann die seelische Eigenart dieser fehlerzogenen und dadurch neurotisch gewordenen Kinder in ihrer Isoliertheit um so plastischer wirkt. Noch mehr aber steht man unter diesem Eindrucke bei solchen Kindern, die erst wegen ihrer seelischen Besonderheit in der Zeit der Vorpubertät zum Arzt gebracht werden. Über 60 solcher Kinder sei hier berichtet, die mir in den letzten Jahren meistens wegen erzieherischer und schulischer Schwierigkeiten zugeführt wurden! Sie waren 10—14 Jahre alt und gehörten durchwegs dem groß- und kleinstädtischen Mittelstande an. An ihnen fällt zunächst die ungewöhnliche Geschlechterverteilung auf: 43 Knaben gegen 17 Mädchen. Es ist sicher so, daß man sich der Erziehungsschwierigkeiten an Mädchen mehr schämt als an Jungen, diese Schwierigkeiten also nicht nur ungern an die große Glocke hängt, sondern auch seltener der Erziehungsberatung zuführt. Es scheint sich aber auch an den einzigen Kindern eine Umschichtung durchgesetzt zu haben. Zuerst gab es mehr einzige Mädchen als Knaben. Damals riskierte man sozusagen nach einem Knaben noch ein zweites, sei es auch „nur" ein Mädchen; bei einem einzigen Mädchen war man ängstlich, es könnte ein zweites wieder ein Mädchen sein. Seither haben sich im Mittelstand die

Einzelkindchen noch mehr durchgesetzt, und nun gibt es mehr einzige Knaben als Mädchen. Man bleibt leicht bei dem einen „Stammhalter" stehen. Endlich aber scheint es dem weiblichen Kinde gemäßer zu sein, sich auch schwierigeren Anpassungsforderungen ohne großen Widerstand zu unterwerfen; daher gibt es in der Vorpubertät mehr männliche Rebellen als weibliche. — Auch die Verteilung der beiden Geschlechter nach Jahrgängen scheint ungleich zu sein. Es standen im

	11.	12.	13.	14.	15. Jahre
Knaben	16	5	12	5	5
Mädchen	4	5	2	3	3

Sowie das 7. Lebensjahr mit der beginnenden Schulpflicht und den mit ihr verbundenen gesteigerten Notwendigkeiten der Realitätsanpassung labile Kinder in erhöhtem Maße mit Neurose bedroht, so scheint dies zum zweitenmal mit dem Beginn der Mittel- und Hauptschule bewirkt zu werden: das 11. Jahr ist bei beiden Geschlechtern stark besetzt, bei Kn., soweit so kleine Zahlen überhaupt einen Vergleich zulassen, stärker. Dann finden wir im 12. Jahre bei Kn. einen starken Abfall, dem im 13. Jahre eine neue Häufigkeitszacke folgt, um dann wieder abzusinken. Anders bei Mä. Hier scheinen die Schwierigkeiten des 11. Jahres noch in das 12. hineinzureichen; dann folgt eine Zeit ruhigerer Jahre. Dieser Eindruck deckt sich etwa mit dem, was *Ch. Bühler* und *H. Hetzer* über die negative Phase der Mä. aussagen.

Ganz besonders bemerkenswert scheint mir die große Häufigkeit, mit der wir bei den seelisch aus dem Gleichgewicht Geratenen der Vorpubertät eine fehlerhafte Familienumwelt verzeichnen konnten. Unter den 43 Kn. traf dies 35mal zu, unter den 17 Mä. 16mal. Um nur weniges hervorzuheben, finden sich unter den Kn. 23 Einzelkinder und 4 Erstgeborene, unter den Mä. lauten die entsprechenden Zahlen 4 und 3. Aber damit ist natürlich nur der äußere Rahmen der unzuträglichen Umwelt gegeben, in dem oft noch erschwerende Bedingungen zur Geltung kommen. Es seien als Belege etwa 4 Fälle näher bezeichnet:

Fall 1. H. L., 10jähriger Knabe. Am Abend ängstlich, will nicht allein schlafen. Schlaf unruhig. Ungesellig, rauflustig. Häufige Konflikte mit der Mutter. Vater alter Mann, sehr nachgiebig, Mutter jung und anmutig, resigniert in der unbefriedigenden Ehe, streng. Knabe besucht aus Angst der Eltern vor Erkrankung keine Schule.

Fall 2. Knabe, 14 Jahre. Enuretiker, stottert, in der Schule gehemmt. Mutter vor 6 Jahren gestorben. Vater sehr streng, scheint eine Beziehung zu einer Hausangestellten zu haben, die sich Erziehungsrechte über den Knaben anmaßt. 2. Kind, Beziehung zum 18jährigen Bruder gut.

Fall 6. Mädchen, 11 Jahre. In den letzten Wochen ängstlich, sehr reizbar. Mutter gestorben, seit 7 Jahren eine Stiefmutter, die es gut meint. Teilt das Schlafzimmer der Eltern. 23jähriger Bruder schläft allein.

Fall 29. Mädchen, 11 Jahre. War bis vor kurzem die Beste ihrer Klasse. Geht seit einigen Wochen im Lernen sehr zurück, selbst bei der geliebten Klassen-

vorsteherin, gleichzeitig viel Konflikte zu Hause. Nägelbeißen; keine Freundinnen. Vor 6 Wochen die ersten Menses. Eltern im Ausland. Mutter nervös, unglücklich. Lebt bei alten Großeltern. Liebt ihre Lehrerin sehr, wird daheim deshalb verlacht, man verbietet ihr den häuslichen Verkehr mit ihr. Intellektuell über dem Durchschnitt, im Benehmen sehr nett. War trotz darauf gerichteter Fragen auf die Menses nicht vorbereitet.

So liefert das Leben zahlreiche Varianten ungünstiger Familienumwelt. Fast sind die günstigen zur Seltenheit geworden, und da spielen nun, wenn es sich um die neurotische Auswirkung abträglicher Umweltsbedingungen handelt, allerdings konstitutionelle Brücken eine große Rolle. Im Falle 1 ist z. B. der dem Kn. eigene Habitus adiposogenitalis nach der Aussprache mit Mu. und Ki. von entscheidender Bedeutung für die Symptombildung.

Und nun einiges zu den Symptombildern! Hier zeigt sich eindrucksvoll die Armut an körperlichen Störungen: Unter den Knaben ist die Hypotrophie nur noch 5mal angemerkt, unter den Mädchen 2mal, die bei den Kleinkindern so berüchtigte Eßunlust nur 7mal, bzw. 2mal, habit. Erbrechen nur bei 1 Jungen, Stottern ebenfalls. Dabei finden sich auch diese wenigen körperlich Gestörten meist unter den jüngeren Kindern von 10 und 11 Jahren, sehr spärlich in den höheren Jahrgängen. Enuresis traf ich nur bei 3 Kn., dafür bei 3 Mä. Mastodynie (damit ist nicht gemeint, daß diese Zeichen nicht auch beim anderen Geschlechte vorkommen). Nur Tics fanden sich bei 6 Kn., 3 Mä., also öfter als bei Kleinkindern, aber auch sie fast nur bei den niederen Jahrgängen. Um so häufiger hört man von Störungen des seelischen Verhaltens: Ernste Erziehungsschwierigkeiten bei 12 Kn., 4 Mä., scheinbar unmotivierte Stimmungsschwankungen bis zu schweren Affektausbrüchen bei 16 Kn., 4 Mä., Versagen und sonstige Konflikte in der Schule bei 13 Kn., 5 Mä., Angstzustände bei 10 Kn., 2 Mä., Schlafstörungen bei 7 Kn., 4 Mä. — Die Erziehungsschwierigkeiten sehen wir insbesondere erwachsen auf dem Boden des mangelhaften Verstehens der Ansprüche des reifenden Kindes an die häuslichen Erzieher. Man trägt der wachsenden selbständigen Urteilsfähigkeit des jugendlichen Menschen keine Rechnung, will ihn autoritativ niederhalten wie ehe, begegnet ihm mit Schelten und Schlägen, versagt ihm Offenheit in Angelegenheiten, die ihm sehr nahegehen, verbietet ihm den dieser Altersstufe gemäßen Anschluß an Freunde, Freundinnen, spottet seiner Schwärmereien, engt seine geistigen Interessen verständnislos ein. Daran entzünden sich die Konflikte immer von neuem und werden zu einer peinlichen dauernden Einrichtung. — Dieser anhaltend gewitterschwangeren Atmosphäre entspricht die Stimmungslabilität solcher Halbwüchsiger, sie fühlen sich unverstanden, mißdeutet, ungerecht behandelt. Und diese konfliktuöse Stimmungslage wird in die Schule mitgenommen. Lehrer und Lehrerin sind dem Unbewußten nur Doubletten der häuslichen Autori-

täten, und so gilt Kampf und Auflehnung oft auch ihnen. Ja, es werden häusliche Konfliktsituationen auf schulischem Gebiet unbewußt herbeigeführt und dann ebenso schlecht gemeistert wie daheim. Viele Mißerfolge in der Schule wollen auch unbewußte Bestrafungen der häuslichen Verständnislosigkeit sein. Insbesondere ist in diesem Zusammenhange auch das Spiel mit dem Gedanken, zu entweichen, sich ein Leid anzutun, bis zum Versuch der Tat, ja ihrer restlosen Durchführung nicht allzu selten. Schwere Störungen der inneren Ruhe, insbesondere auch der Schulleistungen hat des öfteren intensive Sexualforschung, Tagträumen, bei Mädchen häufig auch die erste, seelisch nicht vorbereitete Monatsregel zur Folge. In Aussprachen mit den Kindern werden nicht selten solche Zusammenhänge klar. Nicht zu vergessen das sexuell erregende gemeinsame Schlafzimmer; der Einsicht gerade dieser Schädlichkeit verschließen sich die Erwachsenen oft mit einer seltsam affektbeladenen Blindheit. — Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die häuslichen Erzieher die Seelenlage der Kinder der Vorpubertätszeit meist nicht kennen, ihr daher nicht Rechnung tragen, der notwendigen allmählichen Ablösung von den Eltern Schwierigkeiten bereiten, in ihrem eigenen Narzismus gekränkt, gegen die Jugend Krieg zu führen pflegen.

Vermerkt sei noch, daß die Schlafstörungen in diesem Alter nicht mehr die massive Form des Pavor nocturnus annehmen, sondern meist in schwerem Einschlafen, unruhigem Umherwerfen im Schlafe, schreckhaften Träumen nicht selten blutrünstigen Inhalts, stundenlangem Wachliegen, Angst vor dem Alleinschlafen bestehen!

Die Therapie der geschilderten Störungen, die wir aus der seelischen Situation des Halbwüchsigen sich ergeben sehen, muß das ganze Kind erfassen, kann keine bloß symptomatische sein. Einer eingehenden Anamnese, mit den Eltern aufgenommen, muß eine Aussprache mit dem Kinde als Ergänzung folgen, öfters wird auch eine Mitteilung der maßgebenden Lehrperson notwendig sein. Erst so gewinnt man ein abgerundetes Bild von des Kindes Schwierigkeiten. Und nun beginnt die weit weniger dankbar aufgenommene Aufgabe der Sanierung der Lage. Die Anrufung der Einsicht der Erwachsenen bleibt häufig unwirksam, weil sie die Lage zwar verstandesmäßig erfassen, aber ihres eigenen Unbewußten, ihrer eigenen Erzieherneurose nicht Herr werden. Um so notwendiger ist es, für das Kind um andere Ventile besorgt zu sein: so ein neurotisches Kind soll die öffentliche Schule besuchen, es soll einem Kameradschaftskreis eingegliedert werden, wie sie uns von der Jugendbewegung zur Verfügung gestellt sind. Eine solche sanfte Loslösung vom ungeeigneten Milieu bewährt sich meist vorzüglich. In schwereren Fällen, auch in solchen, in denen solche Ratschläge undurchführbar sind, wird ein völliger Umweltswechsel von einer Minimaldauer von etwa

1 Monat zu empfehlen sein. Natürlich muß das neue Milieu erzieherisch günstig sein, außerdem aber die Familie daheim indes so umgestimmt werden, daß des Kindes Heimkehr nicht einen neuen Beginn der alten Leiden bedeutet. Und dies ist freilich eine der gefährlichsten Klippen für unsere therapeutischen Bemühungen: Die Erwachsenen zu ändern, gelingt nur schwer. In einzelnen Fällen wird man wohl ohne regelrechte Analyse nicht ans Ziel kommen, und es ist bekannt, daß auch in diesem Falle die Eltern und sonstige erwachsene Erzieher eine schwere Komplikation darstellen können. Daß gewisse vordringliche Symptome, wie etwa die Enuresis, die nach einer baldigen Beseitigung verlangen, beim Kinde mittels einer zweckmäßigen Suggestivtherapie oft leicht beseitigt werden können, ist bekannt. Die Zeit der Vorpubertät ist für eine solche Absicht nicht selten noch recht geeignet.

Es ist selbstverständlich, daß die hier kurz behandelten Probleme in der Literatur der letzten Jahre schon mannigfach erörtert wurden. Außer dem reichen psycho-analytischen Schrifttum — ich nenne nur *Aichhorn*, *Bernfeld*, *Anna Freud*, *Schneider* — und den trotz ihrer Einseitigkeit oft wertvollen individualpsychologischen Arbeiten, seien besonders *Galant*, *Busemann*, *Cromin* und *Sullivan*, *Lövegren*, *Perl*, *Wauters*, *Wile*, aber auch *Charl. Bühler*, *Hetzer* und *Spranger* genannt.

Literaturverzeichnis.

Cromin u. *Sullivan*, Ref. Zbl. Kinderheilk. **22**, 550. — *Friedjung*, Die Fehlerziehung in der Pathologie des Kindes. Wien: Julius Springer 1931. — *Galant*, Mschr. Kinderheilk. **35**, 137; **36**, 42; **37**, 97 — Jb. Kinderheilk. **116**, 338 — Arch. Kinderheilk. **80**, 100; **81**, 262. — *Liefmann*, Kinderärztl. Praxis **3**, 307. — *Lövegren*, Ref. Zbl. Kinderheilk. **23**, 527. — *Perl*, Z. Kinderforsch. **33**, 391. — *Wauters*, 9. sess. de l'associat. Intern. p. la Protection de l'Enf. Liège 1930. — *Wile*, Amer. J. Dis. Childr. **40** (1930).

Wien I, Ebendorferstr. 6.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Graz. — Vorstand: Prof. *A. Reuss.*)

Die Bedeutung des Diphtherie-Antitoxins für die Immunität gegen Diphtherie.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Ernst Lorenz.**

(*Eingegangen am 27. Mai 1933.*)

Inhalt.

I. Der Einfluß des normalen Pferdeserums auf die Entgiftung des Diphtherietoxins im menschlichen Organismus (S. 282).
1. Kritik der Heilserumwirkung (S. 282).
2. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von gewöhnlichem Pferdeserum auf die intracutane Diphtherietoxinreaktion von Schick und auf den Diphtherie-Antitoxintiter im Blutserum (S. 289).
a) Beeinflussung der Schick-Reaktion (S. 289).
b) Verhalten des Antitoxintiters nach Injektion von normalem Pferdeserum (S. 310).
II. Die Schick-Reaktion als Maßstab für die Diphtherieempfänglichkeit (S. 316).

I. Der Einfluß des normalen Pferdeserums auf die Entgiftung des Diphtherietoxins im menschlichen Organismus.

1. Kritik der Heilserumwirkung.

Mit der Einführung des antitoxischen Diphtherieheilserums in die Behandlung der Diphtherie durch *v. Behring* wurden die grundlegenden Forschungen von *Abel*, *v. Behring*, *Loeffler*, *Roux* und *Yersin*, *Wassermann* vor ihre erste große Leistungsprobe am Krankenbette gestellt. Die offensichtliche Überlegenheit dieser Behandlungsmethode über jede bisher geübte Therapie hat den Siegeszug des Heilserums in allen Ländern begründet. Sie war eine Bestätigung dafür, daß die immunbiologischen Gesetze, welche für die Entgiftung von Diphtherietoxin im Tierversuche nachgewiesen werden konnten, auch für die Heilserumbehandlung der Diphtherieerkrankung des Menschen ihre Gültigkeit haben.

Von *Ehrlich* und seiner Schule wurde dann die Lehre von dem Antagonismus zwischen Toxin- und Antitoxinwirkung noch weiter ausgebaut. Auf Grund von zahlreichen, mit großer Sorgfalt ausgeführten experimentellen Untersuchungen hat er die Basis für eine exakte Wertbestimmung des antitoxischen Diphtherieheilserums geschaffen.

Die bedeutenden Erfolge des Diphtherieserums wurden von der großen Mehrzahl der Autoren als reine Antitoxinwirkung aufgefaßt. Heilserumwirkung und Antitoxinwirkung wurden einander völlig gleichgesetzt. *Ehrlich* hatte den Nachweis erbringen können, daß die immunisierende und heilende Wirkung eines Serums dem in vitro ermittelten Antitoxinwerte direkt parallel geht. Mit der Steigerung der Antitoxinmenge steigt gesetzmäßig der erzielte Heileffekt (*Berghaus*, *Ehrlich*, *Marx*).

Gegenüber diesen allgemein anerkannten und durch reichliche experimentelle Studien scheinbar gut fundierten Anschauungen über die direkte Abhängigkeit von Antitoxinmenge und therapeutischer Wirkung des Heilserums hat es aber nicht an Stimmen gefehlt, welche zwar die Heilserumwirkung anerkannten, dagegen aber die überragende Bedeutung des Antitoxins in Abrede stellten. *Roux* hat vor allem den Einwand erhoben, daß der in vitro festgestellte Bindungswert eines antitoxischen Serums keinerlei Rückschlüsse zulasse auf dessen Heilwert im tierischen Organismus. Die gleiche Ansicht vertraten *Kraus* und seine Mitarbeiter. Auch sie leugneten das Bestehen fixer Beziehungen zwischen Antitoxingehalt und Heilwert des Serums (*Kraus*, *Kraus* und *Baecher*, *Kraus* und *Schwoner*). Nach den genannten Autoren muß der Mischungswert eines Serums nicht identisch sein mit dem getrennten oder Heilwert. Auf Grund experimenteller Untersuchungen stellten sie die Behauptung auf, daß der Heileffekt des Diphtherieserums nicht von seinem Gehalt an Antitoxin, sondern ausschließlich von seiner Avidität zum Diphtherietoxin abhängig sei. Den antitoxinarmen Diphtherieseren komme unter gewissen Umständen sogar eine größere Heilwirkung zu als den hochwertigen.

Noch ein weiterer Faktor war dazu angetan, Zweifel an der absoluten Gültigkeit der von *Behring* und *Ehrlich* begründeten Lehre zu erwecken, daß die Wirksamkeit des Heilserums auf einem streng quantitativ ablaufenden Neutralisationsvorgange zwischen eingebrachtem Antitoxin und dem im Körper kreisenden Toxin beruhe. Es zeigte sich nämlich bald nach der Einführung der Serumbehandlung der Diphtherie, daß das antitoxische Diphtherieheilserum auch bei anderen Erkrankungen gewisse Heilwirkungen erkennen ließ (*Johannessen*). In den folgenden Jahren mehrten sich die Berichte über therapeutische Erfolge mit Diphtherieserum bei Erysipel und anderen Streptokokkenerkrankungen, wie auch bei nicht infektiösen Krankheiten. Diese Erfahrungen ließen die Annahme berechtigt erscheinen, daß das Diphtherieheilserum neben der spezifischen Antitoxinwirkung auch unspezifische, nur durch den Reiz des artfremden Serums bedingte Heilwirkungen auszuüben imstande sei (*Rolly*).

Große Anregungen zum weiteren Studium dieser Fragen gaben die im Jahre 1918 erschienenen Mitteilungen von *Bingel* über die Behand-

lung der Diphtherie mit gewöhnlichem Pferdeserum. *Bingel* berichtete über therapeutische Erfahrungen an 937 Diphtheriefällen, von denen 471 mit antitoxinhaltigem Heilserum und 466 mit gewöhnlichem Pferdeserum behandelt worden waren. Aus der Gegenüberstellung der beiden großen Gruppen von Diphtheriekranken ließ sich keinerlei Vorzug des Heilserums vor dem gewöhnlichen Pferdeserum erkennen. Die Sterblichkeit blieb dieselbe, auch die Heilungsdauer war nicht wesentlich verschieden, ja bezüglich des Auftretens von Nach- und Spätkrankheiten der Diphtherie (Myokarditis, postdiphtherische Lähmungen, Nephritis) zeigte sich sogar ein geringes Überwiegen der mit Antitoxin behandelten Fälle. Aus diesen Tatsachen zog nun *Bingel* den Schluß, daß die Erfolge des Heilserums bei der Behandlung der Diphtherie nicht seinem Gehalte an Antitoxin, sondern dem Serum als solchem zugeschrieben werden müßten.

Die auf Grund sehr sorgfältiger klinischer Beobachtungen an einer großen Zahl von Diphtheriefällen gewonnenen Ansichten *Bingels* waren der Anlaß dafür, daß zahlreiche Forscher sich nunmehr mit der Frage auseinandersetzten, ob und inwieweit dem reinen Pferdeserum ein therapeutischer Effekt bei der Diphtheriebehandlung zukomme. Von *Bonhoff*, *Brückner*, *Czerny*, *Feldmann*, *Herzfeld*, *Karger*, *Kleinschmidt*, *Schöne*, *Schwenkenbecher* wird nach ihren klinischen Erfahrungen die Behandlung der Diphtherie nach *Bingel* rundweg abgelehnt. Andere Autoren sprechen zwar gegen die Diphtherietherapie mit reinem Pferdeserum, halten aber nicht für ausgeschlossen, daß auch der Serumanteil im Heilserum eine gewisse Wirkung auf den Krankheitsverlauf ausübt. (*Feer*, *Klotz*). *Dorn* sah bei 2 Fällen von Diphtherie, die er mit gewöhnlichem Pferdeserum behandelt hatte, keinerlei Unterschiede gegenüber den Ergebnissen der Serumtherapie. *H. Meyer* hält die Behandlung leichter Diphtheriefälle mit Pferdeserum für durchaus möglich, warnt aber davor, mittlere und schwere Fälle nach der Methode *Bingels* zu behandeln.

Interessante Aufschlüsse über die Wirkungsweise antitoxinfreien Pferdeserums brachten die durch die Mitteilungen *Bingels* angeregten tierexperimentellen Untersuchungen. *Friedberger* konnte bei der experimentellen Diphtherieinfektion des Meerschweinchens keinen Heileffekt des Normalserums beobachten. Trotzdem mißt er aber den Untersuchungen *Bingels* große Bedeutung bei. Übereinstimmend mit *Bingel* ist auch *Friedberger* der Ansicht, daß die Pferdeserumwirkung im menschlichen Organismus nicht auf dem Gehalte des Serums an normalem Antitoxin beruhen könne.

In einer größeren Reihe von Tierexperimenten haben ferner *Kolle* und *Schloßberger* der Frage nach dem Einfluß des gewöhnlichen Pferdeserums (G.P.) näherzukommen gesucht. Ihre Ergebnisse waren kurz

folgende: Bei der Vergiftung von Meerschweinchen mit Diphtherietoxin vermag das G.P., wenn es in sehr großen Dosen verabreicht wird, den Eintritt des Todes zu verzögern, für die Neutralisation des Diphtheriegiftes besitzt es aber keinerlei Bedeutung. Gaben von G.P. zugleich mit der Einführung kleiner Dosen virulenter oder größerer Dosen wenig virulenter Diphtheriebacillen vermögen dagegen den Tod des Tieres nicht nur aufzuhalten, sondern ganz zu verhindern. Dies gelingt jedoch nur dann, wenn das G.P. spätestens 10 Stunden nach der Toxineinspritzung gegeben worden ist.

Kolle und *Schloßberger* konnten also den Nachweis führen, daß auch dem G.P. im Tierversuche gewisse Heilwirkungen bei der Diphtherieinfektion zukommen. Diese Wirkungen werden von den genannten Autoren nicht als Ausdruck einer Giftneutralisation, sondern als „Resistenzerhöhung" gedeutet. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch *S. Meyer* und ihre Mitarbeiter (*Kastenmeyer*). In 13 von insgesamt 39 Fällen gelang es ihnen, Meerschweinchen, die mit lebenden Diphtheriebacillenkulturen infiziert worden waren, durch gleichzeitige Injektion von Pferdeserum am Leben zu erhalten. Eine deutliche antitoxische Wirkung des G.P. konnte aber nicht festgestellt werden.

Während *Friedberger*, *Kastenmeyer*, *Kolle* und *Schloßberger*, *S. Meyer* dem G.P. eine spezifische Wirkung absprechen, aber nach ihren experimentellen Erfahrungen einen gewissen Heilwert desselben anerkennen, leugnen eine Reihe anderer Autoren jeden Einfluß des Leerserums auf den Entgiftungsproß bei der Diphtherie (*Calhoun*, *Sato*). In eingehender Weise haben sich *Kraus* und *Sordelli* mit der Nachprüfung der *Bingel*schen Ergebnisse im Tierversuch beschäftigt. Sie konnten nachweisen, daß das G.P. nur dann und in dem Maße eine entgiftende Wirkung auszuüben imstande wäre, als natürliches Diphtherieantitoxin in demselben enthalten ist. Dabei erwies sich die Menge des mit dem Antitoxin gleichzeitig injizierten Serums als völlig indifferent (*Kraus*). Auch für die Schutzwirkung des antitoxischen Diphtherieserums fanden sich die gleichen Verhältnisse. *Kraus* verneint — teilweise im Gegensatz zu früheren, gemeinsam mit *Schwoner* aufgestellten Behauptungen — die Frage nach einer selbständigen Heilwirkung des G.P. mit Entschiedenheit.

Die zahlreichen klinischen und experimentellen Untersuchungen, welche zum näheren Studium der unspezifischen Heilserumwirkung und der Leerserumwirkung überhaupt unternommen worden waren, brachten also keineswegs ein eindeutiges Ergebnis. So bemerkenswert die im Tierversuche gewonnenen Erfahrungen auch sein mögen, sie gestatten dennoch keine sicheren Rückschlüsse auf die bei der Serumtherapie der menschlichen Diphtherie sich abspielenden Vorgänge.

Im Jahre 1914 haben *Schick*, *Kassowitz* und *Busacchi* mit Hilfe der von *Schick* angegebenen intracutanen Diphtherietoxinreaktion in

experimentellen Heilversuchen am Menschen den Heilwert des antitoxischen Diphtherieserums festzustellen versucht. Bei ihren Untersuchungen gingen sie folgendermaßen vor.

Kindern, welche an leichter Diphtherie erkrankt waren, wurde in bestimmten Zeitabschnitten je eine Schick-Dosis von Diphtherietoxin ($^1/_{50}$ D. l. m.) intracutan in die Rückenhaut eingespritzt und dann entweder 24, 12, 6 oder 3 Stunden *nach* Anstellung der ersten Hautprobe Diphtherieheilserum intramuskulär in den Oberschenkel injiziert. *Gleichzeitig* mit der Seruminjektion, ferner 24 und 48 Stunden *nach* derselben wurden abermals Toxinproben angelegt.

Als Grundlage für die Dosierung des antitoxischen Heilserums wurde das Körpergewicht gewählt. Je einer bestimmten Gruppe von Kindern wurden ungefähr gleich große Mengen von Diphtherieserum injiziert und diese dann von Gruppe zu Gruppe gesteigert. Es kamen Serumdosen von 0,17 I.E. bis aufsteigend zu 2000 I.E., berechnet für je 1 kg Körpergewicht, zur Anwendung.

In mehrfachen, genau registrierten Ablesungen wurde der Einfluß des Antitoxins auf die der Seruminjektion vorangehenden, die gleichzeitigen und die nachfolgenden Toxinreaktionen beobachtet. Die von *Schick* und seinen Mitarbeitern an 192 Kindern vorgenommenen Heilversuche hatten nun folgende Ergebnisse:

Es zeigte sich in deutlicher Abhängigkeit von der jeweils eingespritzten Antitoxinmenge eine verschieden starke Beeinflussung der Toxinreaktionen im Sinne einer Abschwächung oder vollkommenen Unterdrückung. Auch das zeitliche Verhältnis, in welchem Seruminjektion und Schick-Probe zueinander standen, war maßgebend für den Ausfall der Hautreaktionen. Die 24 und 48 Stunden *nach* der Heilseruminjektion angelegten Proben weisen die größte Beeinflußbarkeit auf. Schon bei Antitoxinmengen von 100 I.E. pro Kilogramm Körpergewicht erreicht der Einfluß auf diese Reaktionen sein Maximum: in etwa 80% der Fälle werden sie völlig unterdrückt.

Weniger intensiv ist die Einwirkung des Diphtherieantitoxins auf die *gleichzeitig* mit der Seruminjektion angestellten Schick-Proben. Erst bei Gaben von 500 I.E. pro Kilogramm wird hier das Wirkungsoptimum erreicht. Mit einer Gesamtbeeinflussung von 60% bleibt aber auch bei dieser, 5fach höheren, Dosierung die Zahl der beeinflußten Reaktionen hinter der ersten Gruppe deutlich zurück.

Recht bemerkenswert ist das Verhalten der Toxinreaktionen, welche *vor* der Heilseruminjektion gesetzt worden waren. Bei Antitoxingaben bis zu 50 I.E. pro Kilogramm Körpergewicht zeigt sich keinerlei Veränderung im Ausfalle der Schick-Reaktionen. Bei Dosen von mehr als 100 I.E. pro Kilogramm beginnt langsam eine Einwirkung auf die Reaktionen, die ihr Optimum auch bei jenen Fällen noch nicht erreicht zu haben scheint, welche mit den höchsten Heilserumdosen gespritzt worden waren.

Aus ihren Untersuchungen ziehen nun *Schick*, *Kassowitz* und *Busacchi* den Schluß, daß die Wirkung des Diphtherieantitoxins im menschlichen Organismus bei Anwendung kleinerer Dosen eine vorwiegend „immunisierende" sei. Mittlere Serumgaben bis zu 500 I. E. pro Kilogramm Körpergewicht vermögen diese Wirkung nicht mehr zu verbessern, steigern jedoch den Einfluß auf das mit dem Serum gleichzeitig injizierte Diphtherietoxin. Die rückwirkende Kraft des Antitoxins auf schon vor der Seruminjektion angestellte Toxin-Reaktionen ist auch bei Anwendung der höchsten Dosen eine sehr mangelhafte.

Mit den experimentellen Heilversuchen von *Schick* und seinen Mitarbeitern schien nun ein brauchbarer Maßstab für die zweckmäßige Durchführung der Heilserumbehandlung der Diphtherie gegeben zu sein. Es zeigte sich auch in vielen Punkten gute Übereinstimmung zwischen den experimentellen Ergebnissen und den Erfahrungen am Krankenbette. Das Versagen der Heilserumtherapie bei zu spät der Behandlung zugeführten Fällen und andererseits die besonders guten Erfolge mit der prophylaktischen Injektion selbst nur kleiner Dosen von Diphtherieheilserum sind ja heute allgemein bekannt.

Trotzdem muß aber betont werden, daß auf Grund der Ergebnisse der von *Schick*, *Kassowitz* und *Busacchi* angestellten Untersuchungen eine genaue Beurteilung des Heileffekts von antitoxischem Diphtherieheilserum nicht ohne weiteres möglich ist. Bei der kritischen Auswertung ihrer Beobachtungen haben nämlich die genannten Autoren Antitoxinwirkung und Heilserumwirkung einander völlig gleichgesetzt. Die Menge des bei den einzelnen Fällen mit dem Antitoxin gleichzeitig eingespritzten Pferdeserums ist in ihren sehr ausführlich gehaltenen Versuchsprotokollen nicht verzeichnet. *Schick* und seine Mitarbeiter maßen offenbar der Serumkomponente in dem von ihnen verwandten antitoxischen Heilserum keine Bedeutung bei. Nur für die Einwirkung von Heilserummengen mit einem Antitoxingehalt von mehr als 1000 I. E. pro Kilogramm Körpergewicht glauben sie, neben dem Antitoxin auch der großen mitgespritzten Menge von Pferdeserum eine gewisse Bedeutung für die Beeinflussung der Diphtherie-Toxinproben zuschreiben zu sollen.

Aus den Heilversuchen von *Schick*, *Kassowitz* und *Busacchi* geht also nicht hervor, ob und in welchem Grade das im Diphtherieheilserum enthaltene Pferdeserum an der Beeinflussung der intracutanen Diphtherietoxinreaktion von *Schick* beteiligt ist. Sie geben uns keine befriedigende Antwort auf die Frage nach der Wirkungsweise des G.P. und nach seinem Anteil an der Heilserumwirkung.

Kurz nach dem Bekanntwerden der bemerkenswerten Untersuchungen von *Bingel* über die Behandlung der Diphtherie mit gewöhnlichem Pferdeserum hat *v. Gröer* eingehendere Versuche über den Einfluß von Leerserum auf den Ablauf der durch Einspritzung einer Schick-Dosis von Diphtherietoxin in der Haut hervorgerufenen Entzündungsvorgänge angestellt. Er bediente sich dazu der von *Schick* und Mitarbeitern angegebenen Methode. Dabei wurde jedoch die Menge des gleichzeitig mit dem Antitoxin in den Körper eingebrachten Pferdeserums genau berücksichtigt.

In einer ersten Reihe von Versuchen wurden 8 Kindern Antitoxinmengen von je 50 I.E. in 0,1 bis 5,0 ccm Pferdeserum, beides berechnet pro Kilogramm Körpergewicht, eingespritzt. 24—30 Stunden *vor* der Seruminjektion wurde die

erste Toxinreaktion angelegt. Weitere Intracutanproben wurden in gegen den Zeitpunkt der Serumeinspritzung immer kleiner werdenden Abständen vorgenommen. Die letzten Schick-Reaktionen wurden 2—4 Stunden *nach* der Heilserumgabe gesetzt. In 3 Fällen, bei welchen Pferdeserummengen von 0,1 ccm pro Kilogramm Körpergewicht mit dem Antitoxin mitgespritzt worden waren, zeigte sich keinerlei Rückwirkung auf vor der Seruminjektion angelegte Proben, keine völlige Unterdrückung der gleichzeitigen Reaktionen und nur schlechte prophylaktische Wirkung. Erst bei Steigerung der eingespritzten Serummenge auf Werte von 0,25—1,0 ccm pro Kilogramm begann die Rückwirkung auf die der Seruminjektion vorausgehenden Toxinproben deutlicher zu werden (2 Fälle) und erreichte bei Gaben von 3,0 –5,0 ccm pro Kilogramm ihren Höhepunkt.

Bei 11 Kindern, welche mit Antitoxindosen von 100—500 I.E. pro Kilogramm Körpergewicht vorbehandelt worden waren, ergab sich im Ausfalle der Schick-Proben ein ähnliches Verhalten wie bei den in der vorigen Gruppe angeführten Fällen, doch war hier der Effekt der Injektionen im allgemeinen günstiger. Auch bei diesen, mit relativ hohen Dosen von Diphtherieantitoxin behandelten Fällen fehlte bei Serumgaben von 0,25—1,0 ccm pro Kilogramm jede Rückwirkung auf vorhergehende Schick-Reaktionen und trat erst bei weiterer Steigerung der Pferdeserummenge in Erscheinung.

v. Gröer hat ferner einige Versuche mit Pferdeserum *ohne* Beigabe von Diphtherieantitoxin angestellt. Er ging dabei so vor, daß er 8, 6 und 4 Stunden *vor* der Injektion von Pferdeserum, *gleichzeitig* mit derselben und schließlich 2 und 4 Stunden *nachher* Toxinreaktionen anlegte. Allerdings blieben seine Versuche auf nur 2 Kinder beschränkt, denen je 1,0 und 3,0 ccm antitoxinfreies Pferdeserum pro Kilogramm Körpergewicht intramuskulär eingespritzt wurde. Fand auch *v. Gröer* bei den beiden von ihm beobachteten Fällen Abänderungen im Verlaufe der durch das Diphtheriegift hervorgerufenen entzündlichen Reaktion, so konnte er doch keinerlei Einfluß des Pferdeserums auf den endgültigen Ausfall der Schick-Probe im Sinne einer Abschwächung oder Unterdrückung derselben feststellen. Alle von ihm vor und nach der Seruminjektion gesetzten Toxinreaktionen erreichten schließlich ihre volle Entzündungsblüte und heilten unter Auftreten der typischen Schuppung und Pigmentation.

Durch die Untersuchungen *v. Gröers* haben die von *Schick*, *Kassowitz* und *Busacchi* gewonnenen Ergebnisse eine Bestätigung und in mancher Beziehung auch eine Ergänzung erfahren. Ihm gebührt das Verdienst, als erster in experimentellen Untersuchungen am Menschen nachgewiesen zu haben, daß bei der Entgiftung von Diphtherietoxin im menschlichen Organismus neben dem Antitoxin auch die unspezifische Einwirkung der gleichzeitig eingebrachten Menge artfremden Serums von Bedeutung ist. Auf Grund seiner Untersuchungen stellt er der durch das Diphtherieantitoxin bedingten, spezifischen Heilserumwirkung die unspezifische, „ergotrope" Wirkung des Pferdeserums gegenüber.

Dem Pferdeserum allein spricht dagegen *v. Gröer* jede entgiftende Wirkung ab. Er konnte zwar, gemessen an dem Ablaufe der intracutanen Diphtherietoxin-Reaktion nach *Schick*, eine allgemeine Beeinflussung der Entzündungsvorgänge im hemmenden oder verstärkenden Sinne beobachten, vermochte aber durch Injektion von gewöhnlichem, anti-

toxinfreiem Pferdeserum die spezifische Diphtherietoxinwirkung weder endgültig aufzuheben noch abzuschwächen.

2. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Leerserum auf die intrakutane Diphtherietoxinreaktion von Schick und auf den Diphtherieantitoxintiter im Blutserum.

a) Beeinflussung der Schick-Reaktion.

Im Verlauf der letzten schweren Diphtherieepidemie in Düsseldorf in den Jahren 1928—1931 mußte *Hottinger* die Erfahrung machen, daß bei einem großen Teile der schweren Diphtheriefälle die Heilwirkung des antitoxischen Serums völlig versagte. Trotz frühzeitiger Verabreichung hoher Antitoxindosen (bis zu 140,000 I. E.) und peinlicher Beobachtung aller therapeutischen Vorschriften und Ratschläge ließ sich bei fast der Hälfte der Fälle der tödliche Ausgang der Erkrankung nicht verhindern. Einzig die wiederholte Injektion relativ kleiner Heilserummengen (3—4mal täglich 4000 I. E.) schien ein einigermaßen günstiges Ergebnis zu zeitigen. Die Letalität der auf diese Weise behandelten Diphtheriefälle (32) war mit 18% gegenüber 44% bei den vorher geübten Behandlungsverfahren wesentlich geringer.

Auf Grund seiner Beobachtungen kam auch *Hottinger* zu der Überzeugung, daß nicht nur dem Antitoxingehalte des Heilserums eine wichtige therapeutische Funktion zufalle, sondern daß wahrscheinlich schon der einfache oder wiederholte Reiz des artfremden Serums auf den Infektionsablauf günstig einwirken müsse.

Es herrscht also bis heute noch keine Klarheit darüber, ob die Heilwirkung des Diphtherieserums beim Menschen als ein den in vitro gefundenen Gesetzen folgender Neutralisationsvorgang zwischen Toxin und Antitoxin aufgefaßt werden muß oder ob das Pferdeserum auch allein imstande ist, eine entscheidende Wirkung auf den Entgiftungsprozeß auszuüben.

Es soll nun über eigene Untersuchungen berichtet werden, die unternommen wurden, um über den Einfluß des gewöhnlichen Pferdeserums auf die bei der Entgiftung von Diphtherietoxin im menschlichen Organismus sich abspielenden Vorgänge nähere Aufschlüsse zu bekommen. Sie sollen gleichzeitig einen Beitrag liefern zu der bisher noch ziemlich ungeklärten Frage nach der unspezifischen Wirkung des Diphtherieheilserums.

Den Anlaß zu dieser Arbeit gaben mir die überraschenden Ergebnisse von gemeinsam mit *Hottinger* ausgeführten Nachprüfungen der experimentellen Heilversuche von *Schick*, *Kassowitz* und *Busacchi* mit gewöhnlichem Pferdeserum.

Unsere Untersuchungen waren an nichtdiphtheriekranken Kindern im Alter zwischen 1 und 14 Jahren angestellt worden. Nur solche Fälle

wurden herangezogen, bei denen auf Grund genauer anamnestischer Erhebungen auch vorangegangene Diphtherieerkrankungen und Injektionen von Pferdeserum jeder Art mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnten. Ferner wurde strenge darauf geachtet, ob die untersuchten Patienten im Nasen- oder Rachenabstriche Diphtheriebacillen aufwiesen. So konnten alle Bacillenträger von vorneherein ausgeschaltet werden. Bei der Mehrzahl der nach diesen Gesichtspunkten ausgewählten Kinder handelte es sich um Rekonvaleszenten nach Scharlach oder Keuchhusten. Alle untersuchten Kinder reagierten kurze Zeit (4—8 Tage) vor dem Beginn der Versuche sicher Schick-positiv. Alle Fälle, bei denen der Ausfall der Intracutanproben nicht eindeutig war oder bei welchen „combined"- und Pseudoreaktionen auftraten, wurden ausgeschlossen.

Zur Ausführung der Schick-Reaktionen bedienten wir uns der Diphtherie-Toxinbouillon und der erhitzten Kontrollbouillon der Behringwerke, die von uns noch besonders auf ihren gleichmäßigen Toxingehalt geprüft worden waren. Vom Zeitpunkte der Toxininjektion ab beobachteten wir den Verlauf der in der Haut sich abspielenden Entzündungsvorgänge auf das genaueste. Die endgültige Ablesung der Reaktionen erfolgte jeweils 48 und 72 Stunden nach Anstellung der entsprechenden Injektion, wobei immer jener Wert der beiden Tage in den Protokollen Aufnahme fand, der bei Verschiedenheit des Ergebnisses eher für den positiven Ausfall sprach.

Wir wählten als Leerserum das Präparat „Hämostix" (P. Magni, Frankfurt a. M.), ein normales Pferdeserum, das durch wiederholte Aderlässe von gesunden, nicht immunisierten Tieren gewonnen wird. Dieses Serum wurde von uns zu wiederholten Malen auf seinen Gehalt an natürlichem Diphtherieantitoxin geprüft und als praktisch antitoxinfrei befunden. Die im *Römer*-Versuche vorgenommenen Auswertungen des Antitoxingehaltes ergaben Werte von weniger als $^1/_{100}$ A. E. im Kubikzentimeter. Kontrolluntersuchungen, die in liebenswürdiger Weise Prof. *H. Schmidt* in den Behringwerken in Marburg a. L. vorgenommen hatte, konnten unsere Befunde bestätigen.

Methodik I. Bei einer ersten Reihe von Kindern wurde 6 Stunden vor einer intramuskulären Injektion von gewöhnlichem Pferdeserum eine Schick-Probe an der Rückenhaut angelegt. Eine 2. Toxinreaktion stellten wir gleichzeitig mit der Seruminjektion an, 24 Stunden nach derselben erfolgte die 3. Toxinprobe. Mit allen Toxinreaktionen gleichzeitig wurden auf der Gegenseite Kontrollproben mit erhitzter Toxinbouillon ausgeführt. Das Pferdeserum wurde bei verschiedenen Gruppen in ansteigenden Mengen injiziert, von 0,15 ccm bis aufsteigend zu 2,5 ccm pro Kilogramm Körpergewicht.

Es gelang uns, durch Injektion von gewöhnlichem Pferdeserum, bei der Mehrzahl der 42 untersuchten, Schick-positiven, Kinder, jene

Toxinreaktionen, welche *gleichzeitig* und 24 Stunden *nach* der Seruminjektion gesetzt worden waren, in ihrem Ablauf und in ihrem endgültigen Ausfalle zu beeinflussen. Dieser Einfluß fand sich umso regelmäßiger, je größer die pro Kilogramm Körpergewicht zu injizierende Serummenge gewählt wurde. Er bestand in einer Abschwächung oder vollkommenen Unterdrückung der gesetzten Toxinproben. Die beste Einwirkung ergab sich bei Serumdosen von 2,0—2,5 ccm pro Kilogramm. Bei etwa $^{8}/_{10}$ der mit solchen Serummengen vorbehandelten Fälle konnte die Schick-Reaktion durch Pferde-Leerserum in deutlicher Weise beeinflußt werden. Am stärksten war die Beeinflußbarkeit der 24 Stunden nach der Serumeinspritzung angestellten Toxinreaktionen. Eine Rückwirkung auf die 6 Stunden *vor* der Seruminjektion angelegten Schickproben war nur in einem einzigen Falle zu beobachten.

Methodik II. In diesen Untersuchungen wurde auf die Vornahme von Toxinreaktionen 6 Stunden vor und gleichzeitig mit der Seruminjektion sowie 24 Stunden nach derselben verzichtet. Nach einer ersten, orientierenden Schick-Probe, welche den Versuchen etwa 7—8 Tage vorausging, wurde bei 38, als Schick-positiv erkannten Kindern eine Pferdeserummenge von je 2,0 ccm pro Kilogramm Körpergewicht intramuskulär injiziert. 48 und 72 Stunden nach der Seruminjektion wurden Diphtherie-Toxinproben an der Rückenhaut angelegt.

Die Schick-Reaktionen, welche 48 und 72 Stunden nach einer Injektion von Leerserum unter Vermeidung aller vorhergehenden Toxinproben angestellt worden waren, konnten durch Serumgaben von 2,0 ccm pro Kilogramm ebensohäufig abgeschwächt und in noch weit höherem Maße unterdrückt werden als die in der ersten Versuchsreihe angelegten Proben.

Die Ergebnisse der gemeinsam mit *Hottinger* ausgeführten Untersuchungen über den Einfluß von Pferde-Leerserum auf den Ausfall der Schick-Probe sind in Tab. 1 übersichtlich zusammengestellt. Von insgesamt 80 untersuchten Kindern zeigten 55 (69%) eine deutliche Beeinflussung der gleichzeitig mit der Seruminjektion oder 24, 48 und 72 Stunden nach derselben angelegten Toxinreaktionen. In 35 Fällen kam

Tabelle 1. Beeinflußbarkeit der Schick-Reaktionen durch Pferdeleerserum.

Altersklassen	Zahl der untersucht. Fälle	Davon unbeeinflußt	Davon beeinflußt			% Zahl der Beeinflußten
			abgeschwächt	unterdrückt	Gesamtbeeinflussung	
1. bis 4. Jahr .	24	1	3	20	23	96
5. „ 9. „ .	40	14	14	12	26	65
10. „ 14. „ .	16	10	3	3	6	$37^{1}/_{2}$
Insgesamt . . .	80	25	20	35	55	69

es zu völliger Unterdrückung der Schickproben. Aus Tab. 1 geht ferner deutlich hervor, daß die Einwirkung auf die Hautreaktionen nicht in allen Altersklassen mit gleicher Stärke erfolgte, sondern bei bestimmten Jahrgängen besonders zur Geltung kam. So ergab sich bei den jüngeren Kindern ein starkes Überwiegen in der Beeinflußbarkeit der Schickproben. Von 25 Kindern im Alter zwischen 1 und 5 Jahren blieb nur 1 völlig unbeeinflußt.

Auf Grund unserer Untersuchungen konnten wir folgende Tatsachen feststellen:

1. Durch intramuskuläre Injektion des Pferde-Leerserums „Hämostix", dessen Gehalt an natürlichem Diphtherieantitoxin weniger als $^1/_{100}$ A.E. im Kubikzentimeter beträgt, gelingt es, bei der Mehrzahl der untersuchten Schick-positiven Kinder, Toxinreaktionen, welche gleichzeitig und 24 Stunden nach der Seruminjektion gesetzt wurden, in ihrem Ablauf und in ihrem endgültigen Ausfall deutlich zu beeinflussen. Die Stärke der Beeinflussung hängt ab von der Menge des pro Kilogramm Körpergewicht injizierten Serums und von dem Zeitraum, der zwischen Serumeinspritzung und Injektion des Diphtherietoxins gelegen ist.

2. Bei Fortfall der ersten Schick-Proben (Methodik II) steigt die Beeinflußbarkeit der 48 und 72 Stunden nach der Serumgabe angestellten Hautreaktionen.

3. Die Einwirkungsmöglichkeit des Pferdeserums auf die Toxinproben ist ferner abhängig von dem Alter der geprüften Kinder. Je jünger das Kind, desto größer ist die Wirkung auf den Ausfall der Schick-Proben.

Vergleichen wir nun unsere Ergebnisse mit den Befunden, welche *Schick*, *Kassowitz* und *Busacchi* in ihren experimentellen Heilversuchen am Menschen erheben konnten, so ergibt sich eine auffallende und höchst bemerkenswerte Übereinstimmung zwischen den mit antitoxischem Diphtherieheilserum und den mit gewöhnlichem Pferdeserum ausgeführten Versuchen. In beiden Fällen beginnt die Serumwirkung an den 24 Stunden nach der Serumgabe angelegten Toxinreaktionen deutlich zu werden. Erst bei Anwendung höherer Dosen kommt eine Einwirkung auf die gleichzeitig gesetzten Schick-Proben zustande. Ebenso ist das fast vollkommene Fehlen jeder Rückwirkung auf 6 Stunden vor der Serumeinspritzung angelegte Toxinproben Leerserum und antitoxischem Heilserum gemeinsam. Wir müssen daher die entgiftende Wirkung des gewöhnlichen Pferdeserums wie die Heilserumwirkung als eine vorwiegend „immunisierende" auffassen.

Die Tatsache, daß wir imstande waren, durch Injektion von normalem Pferdeserum bei der Mehrzahl der Fälle die spezifische Diphtherietoxin-Reaktion von *Schick* im Sinne einer Abschwächung oder vollkommenen Unterdrückung derselben zu beeinflussen, scheint zunächst in Widerspruch zu stehen mit den Befunden *v. Gröers*, der bei 2 mit Leerserum gespritzten Kindern keinen ent-

scheidenden Einfluß des Pferdeserums auf die Entgiftung des Diphtherietoxins feststellen konnte. Eine genauere Betrachtung der von ihm durchgeführten Versuchsanordnung läßt jedoch die Unterschiede in den erzielten Ergebnissen erklärlich erscheinen.

v. Gröer berücksichtigte bei seinen Versuchen in erster Linie den Einfluß des Leerserums auf vor der Seruminjektion angelegte Toxinproben, also seine *rückwirkende* Kraft, und fand völliges Versagen des normalen Pferdeserums. Auch wir konnten bei unseren Fällen praktisch keine Rückwirkung des gewöhnlichen Pferdeserums feststellen, selbst von den gleichzeitig mit der Injektion vorgenommenen Intracutanproben blieb noch ein großer Teil unbeeinflußt. Da nun *v. Gröer* darauf verzichtet hat, auch später als 6 Stunden *nach* der Serumeinspritzung Schick-Proben anzustellen, so ist es gut verständlich, daß er bei seinen Fällen keine endgültige Beeinflussung der Schick-Reaktionen nachweisen konnte. Hätte er dagegen auch 24, 48 und 72 Stunden post injectionem Toxinproben angelegt, so wäre wohl bei genügender Anzahl der untersuchten Kinder auch in seinen Untersuchungen eine deutliche Einwirkung auf die der Seruminjektion nachfolgenden Proben zu beobachten gewesen.

Es war uns also bei etwa 70% der vorher Schick-positiv reagierenden Kinder gelungen, den Ausfall der spezifischen Diphtherietoxinreaktion durch Injektion von Pferde-Leerserum entscheidend zu beeinflussen. In 44% der Fälle kam es sogar zu völliger Unterdrückung der Toxinproben. So eindeutig unsere Versuche auch ausgefallen sind, so war es doch vorerst schwierig, eine befriedigende Erklärung dafür zu geben. Wir hatten auf Grund unserer Untersuchungen die Wirkungsweise des gewöhnlichen Pferdeserums als eine „Reizwirkung" der Serumeiweißkörper aufgefaßt, die vielleicht durch die, auch im Normalserum enthaltenen, geringen Spuren von Diphtherieantitoxin unterstützt wird, konnten uns aber keinerlei Vorstellungen machen über den eigentlichen Mechanismus der unter dem Einfluß des artfremden Serums im Organismus sich abspielenden Veränderungen.

Aus diesem Grunde habe ich eigene Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des gewöhnlichen Pferdeserums angestellt. Dabei war vor allem näher nachzuprüfen, ob und inwieweit die nach Injektion von antitoxischem Diphtherieheilserum wie auch von Pferde-Leerserum gefundene Abschwächung und Unterdrückung der Schick-Proben auf den spezifischen Einfluß des Diphtherieantitoxins zurückzuführen ist. Ließ doch das Ergebnis unserer Untersuchungen die Annahme nicht unberechtigt erscheinen, daß zumindest ein Teil der dem Antitoxin zugeschriebenen Wirkungen auf den Ablauf der Diphtherietoxin-Reaktion durch den unspezifischen Reiz der relativ großen, mitgespritzten Serummenge bedingt sei. Es sollte daher durch eine entsprechende Versuchsanordnung der Einfluß *selbst kleinster* Diphtherieantitoxinmengen von der eigentlichen Pferdeserumwirkung möglichst scharf abgegrenzt werden, um auf diese Weise über die Bedeutung dieser beiden Faktoren einwandfreie Aufschlüsse zu bekommen. Wir legten uns dazu die folgenden Fragen zur Beantwortung vor:

1. Einfluß mäßiger Antitoxindosen (100 I.E. pro Kilogramm Körpergewicht) mit möglichst geringer Beimengung von artfremdem Serum.

2. Einwirkung kleinster Mengen von Diphtherieantitoxin (0,2 I.E. pro Kilogramm).

3. Wirkungsweise *absolut antitoxinfreien* Pferdeserums und Rinderserums (weniger als 0,005 A.E. im Kubikzentimeter Serum).

1.

Schick und seine Mitarbeiter haben in einer bestimmten Gruppe ihrer experimentellen Heilversuche mit antitoxischem Diphtherieserum 62 Kinder mit Heilserummengen von je 100 I.E. pro Kilogramm Körpergewicht behandelt. Die dabei von ihnen gleichzeitig mit dem Antitoxin in den Organismus eingebrachten Serummengen mögen etwa denen entsprochen haben, die wir bei unseren Versuchen über die Beeinflussung der Schick-Proben angewandt hatten. Sie fanden die gleichzeitig mit der Seruminjektion angelegten Toxinproben bei 17 Kindern (27%) völlig unterdrückt, 30 Fälle (48%) waren abgeschwächt. Die 24 Stunden nach der Serumgabe vorgenommenen Reaktionen fielen in 45 von 57 Fällen negativ aus, 10 weitere Fälle zeigten deutliche Abschwächung, so daß nur 2 Kinder vollkommen unbeeinflußt blieben. Wesentlich geringer war dagegen die Rückwirkung auf 6 Stunden vor der Serumeinspritzung angestellte Intracutanproben. Sie betrug weniger als 2%.

Ich suchte nun festzustellen, ob mittlere Mengen von Diphtherieantitoxin *auch ohne gleichzeitige Leerserumgabe* imstande sind, entscheidende Wirkungen auf den Ausfall der Schick-Reaktion auszuüben. Bei diesen Untersuchungen wurden ebenfalls Antitoxinmengen von 100 I.E. pro Kilogramm injiziert, um gute Vergleichsmöglichkeiten zwischen den von *Schick*, *Kassowitz* und *Busacchi* und den von uns selbst gefundenen Ergebnissen zu schaffen. Um ferner gleichzeitig mit dem Antitoxin möglichst wenig artfremdes Serum in den Körper einbringen zu müssen, bediente ich mich höher konzentrierter Sera (1000faches Serum des Staatl. Serotherapeut. Inst., Wien und 5000faches Serum der I. G. Farbenindustrie). Es wurden also mit je 100 A.E. nur 0,1 ccm bzw. 0,02 ccm Pferdeserum mitgespritzt.

Einer Gruppe von 25 Kindern wurden Diphtherieantitoxinmengen von je 100 I.E. pro Kilogramm Körpergewicht, verdünnt in physiologischer Kochsalzlösung, intramuskulär in den Oberschenkel injiziert. Bei allen untersuchten Fällen hatten 6—8 Tage vor der Antitoxininjektion vorgenommene Intracutanproben stark positiven Ausfall ergeben. (Rötung und Infiltration der Toxinreaktionen zwischen 15 und 25 mm Durchmesser.) 6 Stunden vor Einspritzung der entsprechenden

Antitoxinmenge, gleichzeitig mit der Injektion und 24 Stunden nach derselben wurden Diphtherietoxinreaktionen und Kontrollreaktionen an der Rückenhaut angelegt.

Die Toxinproben wurden bei diesen wie auch bei den folgenden Untersuchungen zum kleineren Teil mit besonders geprüftem Schick-Toxin der Behringwerke, Marburg a. L., hauptsächlich aber mit nach amtlichen englischen Angaben standardisiertem Trockentoxin (*N. Kovács*, Staatl. Serotherap. Inst., Wien) ausgeführt.

Der Ausfall der Hautreaktionen wurde folgendermaßen bezeichnet: Die in den einzelnen Rubriken der Tabellen angeführten Zahlen bedeuten den kleinsten und den größten Durchmesser der betreffenden Reaktion, ausgedrückt in Millimeter. Die Zeichen ⌒, ~, — *oberhalb* der Zahlen zeigen die Größe der Infiltration (sehr stark, mittelstark, schwach), die *unterhalb* befindlichen Zeichen ⌣, ~, — bezeichnen die Rötung (sehr stark, mittelstark, schwach-fehlend). In allen unseren Versuchsprotokollen wurde auf die Einzeichnung der Ergebnisse der Kontrollproben mit erhitzter Toxinbouillon verzichtet, da sämtliche Kontrollen einwandfrei negativ ausgefallen waren.

Die *Tab. 2* und *3* zeigen den Ausfall dieser Untersuchungen. Die 24 Stunden *nach* der Antitoxineinspritzung angelegten Schick-Proben wurden in allen Fällen vollkommen unterdrückt. Auch die *gleichzeitig* mit der Injektion ausgeführten Reaktionen weisen eine sehr gute Beeinflussung auf; in 23 Fällen war die Schick-Probe negativ (Tab. 2, Nr. 1—12, Tab. 3, Nr. 13—23), 2mal war sie deutlich abgeschwächt (Tab. 3, Nr. 24 und 25). Aber auch die Rückwirkung des Antitoxins auf 6 Stunden *vor* der Antitoxininjektion angestellte Toxinreaktionen war eine auffallend gute. Von den untersuchten 25 Kindern zeigten 7 völlige Unterdrückung (Tab. 2, Nr. 3, 7, 8, 9, 10, 11 und 12), 4 weitere Fälle Abschwächung der Schick-Proben (Tab. 2, Nr. 4 und 5, Tab. 3, Nr. 14 und 23). Die Gesamtbeeinflussung der vor der Antitoxingabe gesetzten Toxinreaktionen betrug 44%, übertraf also bei weitem die von *Schick* und seinen Mitarbeitern gefundenen Werte.

Aus unseren Befunden ergibt sich eindeutig, daß entsprechend große Dosen von Diphtherieantitoxin *auch ohne gleichzeitige Injektion von Pferde-Leerserum* imstande sind, gleichzeitig mit der Antitoxininjektion oder nach derselben gesetzte Schick-Reaktionen zu unterdrücken oder zum mindesten in ihrem Ausfalle entscheidend zu beeinflussen.

Höchst bemerkenswert war der Einfluß des injizierten Antitoxins auf 6 Stunden vor der Antitoxineinspritzung angelegte Toxinproben. Es ergab sich hier eine etwa *20mal bessere* Einwirkung als in den von *Schick*, *Kassowitz* und *Busacchi* mitgeteilten experimentellen Heilversuchen. Wir glauben, die von uns erzielte, wesentlich bessere Beeinflussung dieser Intracutanproben mit der besonderen Altersverteilung

Tabelle 2. Beeinflussung durch Diphtherieantitoxin (100 I.E. pro Kilogramm).

Nr.	Name	Alter Jahre	Schick-Reaktion 6 Std. vor Antitoxin-injektion	Antitoxin-injektion Pferdeserum 5000 fach 100 I.E. pro kg (0,02 ccm S.)	Schick-Reaktion gleichzeitig mit der Antitoxin-injektion	Schick-Reaktion 24 Std. nach Antitoxin-injektion
1	Adelheid W..	$1^1/_2$	$\underset{\sim}{\overset{-}{12}} : \underset{\sim}{\overset{-}{12}}$	1300 I.E.	θ	θ
2	Margarete S.	$1^1/_2$	$\underset{\sim}{\overset{-}{10}} : \underset{\sim}{\overset{-}{10}}$	900 I.E.	θ	θ
3	Wilhelm M. .	2	θ	1100 I.E.	θ	θ
4	Helmut H. .	$1^1/_2$	$\overset{-}{8} : \overset{-}{8}$	1100 I.E.	θ	θ
5	Helga U. . .	4	$\overset{-}{10} : \overset{-}{10}$	1650 I.E.	θ	θ
6	Anneliese S. .	3	$\underset{\sim}{12} : \underset{\sim}{12}$	1400 I.E.	θ	θ
7	Hildegard G.	$1^1/_2$	θ	1000 I.E.	θ	θ
8	Anita G. . .	$2^1/_2$	θ	1300 I.E.	θ	θ
9	Michael D. .	2	θ	1300 I.E.	θ	θ
10	Kurt K. . .	1	θ	1000 I.E.	θ	θ
11	Karl P. . . .	2	θ	1100 I.E.	θ	θ
12	Johann Sch..	2	θ	1200 I.E.	θ	θ

der zu den Versuchen herangezogenen Kinder erklären zu können. Schon die von *Hottinger* und mir mit gewöhnlichem Pferdeserum ausgeführten Untersuchungen hatten nämlich die Tatsache ergeben, daß die Beeinflußbarkeit der Schick-Reaktionen in hohem Grade von dem Alter der geprüften Kinder abhängig ist. In den ersten Lebensjahren war der Serumeinfluß ein bedeutend größerer als beim älteren Kleinkind oder Schulkinde. Ähnliche Beobachtungen ließen sich nun auch bei den eben geschilderten Versuchen anstellen. Aus den Tab. 2 und 3 geht dies klar hervor.

Wir haben die untersuchten 25 Kinder in 2 verschiedene Altersgruppen eingeteilt. Die erste Gruppe umfaßt die 12 Fälle im Alter zwischen 1 und 4 Jahren, die zweite 13 Fälle vom 6. bis 14. Lebensjahre. Bei den Kindern der ersten 4 Lebensjahre ist die Rückwirkung des Antitoxins auf 6 Stunden vor der Injektion angelegte Schick-Proben noch bedeutend besser als aus der Gesamtbewertung der an 25 Kindern gewonnenen Untersuchungsergebnisse hervorging (Tab. 2). Von 12 Kindern zeigen 9 deutliche Beeinflussung der Proben, in 7 Fällen sind

Tabelle 3. Beeinflussung durch Diphtherieantitoxin (100 I.E. pro Kilogramm).

Nr.	Name	Alter Jahre	Schick-Reaktion 6 Std. vor Antitoxin-injektion	Antitoxin-injektion Pferdeserum 1000fach 100 I.E. pro kg (0,1 ccm S.)	Schick-Reaktion gleichzeitig mit der Antitoxin-injektion	Schick-Reaktion 24 Std. nach Antitoxin-injektion
13	Hermine S. .	6	$\overset{\sim}{15}:\underset{\sim}{15}$	2000 I.E.	θ	θ
14	Herta W. . .	$7^1/_2$	$\underset{-}{8}:\underset{-}{8}$	1800 I.E.	θ	θ
15	Erich D. . .	8	$\overset{\sim}{15}:\underset{\sim}{15}$	2700 I.E.	θ	θ
16	Margarete S.	$8^1/_2$	$\overset{\sim}{15}:\underset{\sim}{15}$	2200 I.E.	θ	θ
17	Ernestine S. .	9	$\overset{-}{10}:\underset{\sim}{10}$	2700 I.E.	θ	θ
18	Erna N. . .	$9^1/_2$	$\overset{-}{10}:\underset{\sim}{10}$	2500 I.E.	θ	θ
19	Auguste P. .	10	$\overset{\sim}{15}:\underset{\sim}{10}$	2900 I.E.	θ	θ
20	Josef H. . .	10	$\overset{\sim}{15}:\underset{\sim}{15}$	3800 I.E.	θ	θ
21	Rosa L. . .	11	$\overset{\sim}{15}:\underset{\sim}{15}$	2550 I.E.	θ	θ
22	Adolf St. . .	11	$\overset{\sim}{12}:\underset{\sim}{12}$	3100 I.E.	θ	θ
23	Max M. . .	11	$\underset{-}{8}:\underset{-}{8}$	3200 I.E.	θ	θ
24	Cäcilie K. . .	13	$\overset{\sim}{16}:\underset{\sim}{17}$	4650 I.E.	$\overset{-}{10}:\underset{-}{12}$	θ
25	Irma H. . .	14	$\overset{\sim}{12}:\underset{\sim}{15}$	4750 I.E.	$\overset{-}{10}:\underset{\sim}{15}$	θ

dieselben vollkommen unterdrückt. Wesentlich anders sind dagegen die Ergebnisse bei den 6—14jährigen Patienten (Tab. 3). Hier entspricht die Rückwirkung des Antitoxins auf die 6 Stunden ante injectionem angelegten Schick-Reaktionen etwa den von *Schick* und seinen Mitarbeitern angegebenen Zahlen. In keinem Falle konnte völlige Unterdrückung der Toxinproben beobachtet werden. Die rückwirkende Kraft des Diphtherieantitoxins war also bei den jüngeren Kindern wesentlich besser als bei den älteren Jahrgängen.

Betrachten wir die von *Schick* und *v. Gröer* in ihren Heilversuchen gemachten Erfahrungen über die rückwirkende Kraft des Diphtherieantitoxins *unter Berücksichtigung der Altersverteilung* der von ihnen untersuchten Kinder, so ergeben sich die folgenden Verhältnisse. *Schick*, *Kassowitz* und *Busacchi* konnten nur bei 1 von 62 mit Heilserummengen von je 100 I.E. pro Kilogramm Körpergewicht gespritzten

Kindern eine befriedigende Rückwirkung feststellen. Es handelte sich hier um einen 4jährigen Jungen. *v. Gröer* fand bei Injektion von Diphtherieserummengen von 100 I.E., ja selbst bei 500 I.E. pro Kilogramm *nur dann* entsprechende Rückwirkung auf vor der Serumeinspritzung angestellte Toxinproben, wenn gleichzeitig mit dem Diphtherieantitoxin eine Pferdeserummenge von mehr als 1,0 ccm pro Kilogramm verabreicht worden war. Er führt aus diesem Grunde die Verbesserung der rückwirkenden Kraft des Antitoxins auf den unspezifischen Einfluß des gleichzeitig mitgespritzten Pferdeserums zurück. Der Ausfall unserer eigenen Versuche spricht jedoch entschieden gegen diese Annahme *v. Gröers*. Konnten wird doch bei Injektion von Antitoxindosen von 100 I.E. *mit nur 0,1 bzw. 0,02 ccm Pferdeserum*, berechnet auf das Kilogramm Körpergewicht, in 11 von 25 untersuchten Fällen sehr gute Rückwirkung auf die Schick-Proben erzielen. Wir können mit großer Sicherheit annehmen, daß das antitoxische Heilserum auch unabhängig von der Menge des mitgespritzten Pferdeserums rückwirkende Kräfte besitzt, die als echte Antitoxinwirkung aufzufassen sind. Dagegen scheint uns auch aus den Untersuchungen *v. Gröers* hervorzugehen, daß ein gewisses Abhängigkeitsverhältnis besteht zwischen dem Ausfall der vor der Heilseruminjektion angelegten Toxinproben und dem Lebensalter der geprüften Kinder. Sämtliche Fälle *v. Gröers*, welche eine gute Rückwirkung aufwiesen, standen im Alter zwischen 1 und 6 Jahren. Dagegen fehlte bei allen älteren Kindern jeder Einfluß auf vor der Injektion ausgeführte Schick-Reaktionen selbst bei Serumgaben von 3,0 ccm pro Kilogramm, also bei zum Teil wesentlich höheren Dosen, als den jüngeren Kindern eingespritzt worden waren.

Der rückwirkenden Kraft des Antitoxins auf die Entgiftung von Diphtherietoxin im menschlichen Organismus kommt praktisch eine große Bedeutung zu. Sind wir doch bei der therapeutischen Anwendung des Diphtherieheilserums in vielen Fällen ausschließlich auf die Fähigkeit des Antitoxins angewiesen, bereits im Körper gebildetes Diphtherietoxin unschädlich zu machen. Es erhebt sich nun die Frage, ob die in unseren Untersuchungen auf experimentellem Wege gefundenen Verschiedenheiten in der Beeinflußbarkeit jüngerer und älterer Kinder durch Diphtherieantitoxin auch für die Behandlung der Diphtherieerkrankung Geltung besitzen. Dafür scheint uns nun in der Tat manches zu sprechen. Bei der Behandlung der schwereren und vor allem der malignen „toxischen" Diphtheriefälle hatten wir den Eindruck, daß die jüngeren Kinder vielfach besser auf die Heilseruminjektionen reagierten als die älteren Jahrgänge. Selbst Kinder, die erst relativ spät der ärztlichen Behandlung zugeführt worden waren, besserten sich oft auffallend rasch. Dagegen mußten wir bei den älteren Kindern die von

einer Reihe von Autoren (*Deicher* und *Agulnik*, *Friedberger*, *Hottinger* u. a.) gemachten schlechten Erfahrungen mit der Heilserumbehandlung der Diphtherie für einen großen Teil unserer malignen Diphtheriefälle bestätigen.

Eine völlig befriedigende Erklärung für die von uns in experimentellen Untersuchungen und auch am Krankenbette gefundene, wesentlich bessere Rückwirkung des Diphtherieantitoxins gerade bei den jüngeren Kindern kann heute nicht gegeben werden. Vielleicht beruht diese Erscheinung auf einer altersmäßigen Verschiedenheit im Ablaufe der nach intramuskulärer Injektion von Diphtherieantitoxin sich abspielenden Resorptionsvorgänge.

2.

In einer zweiten Reihe von Untersuchungen sollte der Einfluß *kleinster Mengen* von Diphtherieantitoxin auf den Ausfall der Schick-Reaktion näher geprüft werden. Dies geschah vor allem, um dem Einwand zu begegnen, daß die nach Injektion von normalem Pferdeserum zu beobachtenden Wirkungen auf gleichzeitig mit der Seruminjektion und nach derselben angestellte Toxinproben von der eingespritzten Serummenge unabhängig und nur auf deren Gehalt an natürlichem Diphtherieantitoxin zurückzuführen seien. Das bei unseren Versuchen verwendete Pferde-Leerserum „Hämostix" enthielt an natürlichem Antitoxin weniger als 0,01 A.E. im Kubikzentimeter, wie in mehrfachen Nachprüfungen festgestellt werden konnte. Es sind also gleichzeitig mit dem Pferdeserum bestenfalls Antitoxinmengen von 0,02 A.E. pro Kilogramm Körpergewicht injiziert worden. Es war von vornherein nicht zu erwarten, daß die Einspritzung derart geringer Antitoxinmengen irgendwelche merkbaren Einflüsse auf den Ablauf und endgültigen Ausfall der Schick-Probe ausüben würde. Ich habe daher, um möglichst klare Versuchsbedingungen zu schaffen, die Dosis des zu injizierenden Antitoxins *verzehnfacht* und 0,2 A.E. pro Kilogramm verabreicht. Die dem jeweiligen Körpergewicht entsprechende, durch Verdünnung eines 100fachen Diphtherie-Rinderserums mit physiologischer Kochsalzlösung gewonnene Antitoxinmenge wurde intramuskulär eingespritzt.

Bei 22, vorher einwandfrei Schick-positiv reagierenden Kindern wurden nun zu bestimmten Zeitabschnitten vor und nach der Antitoxininjektion Toxinproben angelegt, wobei 2 verschiedene Versuchsanordnungen Anwendung fanden. In einer ersten Gruppe von 12 Fällen wurden 6 Stunden vor der Antitoxineinspritzung, gleichzeitig mit derselben und schließlich 24 Stunden nachher Schick-Reaktionen gesetzt (Methodik I), bei den übrigen 10 Fällen wurden dagegen unter Weglassung dieser Intracutanproben nur 48 und 72 Stunden nach der Antitoxingabe Hautreaktionen ausgeführt (Methodik II).

Die Ergebnisse der nach der erstgenannten Methode durchgeführten Prüfungen gehen aus Tab. 4 hervor. Sie waren von den mit reinem Pferdeserum erzielbaren Wirkungen stark abweichend: Eine Rückwirkung des Antitoxins auf die *vor* der Injektion angelegten Toxinproben fehlte vollkommen. Nur in 1 Falle (Tab. 4, Nr. 10) war eine deutliche Einwirkung auf die *gleichzeitige* Reaktion erkennbar. Auch in diesem Falle handelte es sich jedoch nur um eine vorübergehende Beein-

Tabelle 4. Beeinflussung durch Diphtherieantitoxin (0,2 A.E. pro Kilogramm).

Nr.	Name	Alter Jahre	Schick-Probe 6 Std. vor Injektion von Di.-Antitoxin	Antitoxin-injektion Rinderserum 100fach in physiolog. Kochsalzlösung	A.E. pro kg Körper-gewicht	Schick-Probe gleichzeitig mit Antitoxin-injektion	Schick-Probe 24 Std. nach Antitoxin-injektion
1	Otto St. . .	13	15 : 20	9,5 A.E.	0,20	20 : 20	25 : 20
2	Else M. . .	8	15 : 15	5,0 A.E.	0,20	14 : 15	12 : 12
3	Irmgard S. .	3	16 : 15	2,5 A.E.	0,25	15 : 15	14 : 16
4	Kar. J. . . .	3	15 : 15	2,5 A.E.	0,20	14 : 14	17 : 12
5	Fritz B.. . .	9	20 : 18	5,5 A.E.	0,20	16 : 16	14 : 17
6	Helga St. . .	7	12 : 12	4,5 A.E.	0,20	12 : 10	10 : 13
7	Lini L. . . .	11	12 : 12	6,5 A.E.	0,20	12 : 14	16 : 12
8	Elisabeth G..	$1^1/_2$	12 : 15	2,5 A.E.	0,20	12 : 13	12 : 12
9	Josef J.. . .	9	14 : 14	4,5 A.E.	0,20	15 : 13	11 : 16
10	Herbert H. .	7	20 : 20	3,5 A.E.	0,20	0	15 : 15
11	Josefine M. .	6	12 : 12	4,0 A.E.	0,20	14 : 10	8 : 10
12	Annegrete M.	7	12 : 12	4,5 A.E.	0,20	13 : 12	8 : 8

flussung, denn schon die 24 Stunden später angestellte Schick-Probe erreichte wieder ihre volle Entzündungsblüte. Von den 24 Stunden *nach* der Antitoxininjektion angelegten Hautproben wiesen nur 2 mäßige Abschwächung auf (Tab. 4, Nr. 11 und 12), niemals kam es zur Unterdrückung derselben.

Etwas bessere Resultate zeigten die nach Methodik II angestellten Versuche (Tab. 5). Von den 10 in dieser Gruppe untersuchten Kindern ließen 4 eine Beeinflussung der 48 Stunden nach Antitoxingabe angestellten Schick-Reaktionen erkennen. Bei 3 Fällen war es zu Abschwä-

chung (Tab. 5, Nr. 6, 8 und 9), in 1 Falle zu völliger Aufhebung der Hautproben gekommen (Tab. 5, Nr. 10). Die 72 Stunden nach der Injektion gesetzten Toxinproben ergaben eine gleichsinnige Beeinflussung, vermehrt um die Abschwächung bei einem weiteren Kinde (Tab. 5, Nr. 7).

Fassen wir nun die Ergebnisse der mit Diphtherieantitoxinmengen von 0,2 A.E. pro Kilogramm Körpergewicht ausgeführten Unter-

Tabelle 5. Beeinflussung durch Diphtherieantitoxin (0,2 A.E. pro Kilogramm).

Nr.	Name	Alter Jahre	Schick-Probe 5—14 Tage vor Antitoxin-injektion	Antitoxin-injektion Rinderserum 100fach in physiolog. Kochsalzlösung	A.E. pro kg Körper-gewicht	Schick-Probe 48 Std. nach Antitoxin-injektion	Schick-Probe 72 Std. nach Antitoxin-injektion
1	Franz S. .	6	25 : 25	5,0 A.E.	0,20	20 : 20	25 : 20
2	Käthe M. .	2	14 : 12	2,5 A.E.	0,20	12 : 12	11 : 10
3	Kurt M. .	8	14 : 15	7,0 A.E.	0,20	15 : 15	12 : 15
4	Ursula G. .	10	13 : 15	6,5 A.E.	0,20	12 : 12	12 : 10
5	Renate S. .	8	15 : 16	6,0 A.E.	0,20	12 : 14	12 : 14
6	Heinz L. .	9	15 : 16	5,0 A.E.	0,20	10 : 10	8 : 8
7	Stefan D. .	9	12 : 12	5,0 A.E.	0,20	15 : 15	10 : 10
8	Agnes M. .	$1^1/_2$	12 : 12	2,0 A.E.	0,20	8 : 8	8 : 8
9	Margot M..	10	13 : 12	6,0 A.E.	0,20	8 : 8	9 : 7
10	Margarete L.	$1^1/_2$	12 : 12	2,0 A.E.	0,20	0	0

suchungen kurz zusammen. Es fehlt derart kleinen Antitoxinmengen *allein* jede rückwirkende Kraft, sowie auch jeder merkliche Einfluß auf gleichzeitig mit der Antitoxininjektion angestellte Toxinproben. Die an sich geringe „immunisierende" Wirkung solcher Antitoxindosen wird dagegen um so besser, je größer der Abstand zwischen Antitoxineinspritzung und Schick-Reaktion gewählt wird. Die stärkste Beeinflussung ergibt sich bei 72 Stunden nach der Injektion gesetzten Proben.

Aus den großen Unterschieden zwischen der Beeinflußbarkeit der Diphtherietoxinproben durch gewöhnliches Pferdeserum und der Wirkung kleinster Diphtherieantitoxindosen *ohne* Leerserumbeimengung geht mit Bestimmtheit hervor, daß die Leerserumwirkung *keineswegs identisch* ist mit der Einwirkung kleinster, in demselben vorhandener

Antitoxinmengen. Zieht man weiterhin in Betracht, daß bei unseren Antitoxinversuchen pro Kilogramm Körpergewicht ungefähr das 10fache jener Antitoxinmengen in den Organismus eingebracht wurde, welche bestenfalls im von uns injizierten Leerserum enthalten ist, so ergibt sich eine nach jeder Richtung hin eindeutige und starke Überlegenheit des normalen Pferdeserums über die angewandten, geringen Dosen von Diphtherieantitoxin.

Über die prinzipielle Bedeutung der Unterschiede zwischen Antitoxin- und Leerserumwirkung im menschlichen Organismus wird später noch ausführlicher zu sprechen sein. Schon hier soll aber auf einige Tatsachen hingewiesen werden, die zur Erklärung der Wirkungsweise kleinster Diphtherieantitoxinmengen beitragen können. Bei unseren Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit der Diphtherietoxinreaktion durch normales Pferdeserum war eine wesentliche Verbesserung in der Serumwirkung zu beobachten gewesen, wenn zwischen Serumeinspritzung und Anstellung der Toxinprobe 2—3 Tage dazwischen lagen. Weitere Nachprüfungen, die wir 3—4 Wochen nach der Seruminjektion vorgenommen hatten, ließen erkennen, daß der Höhepunkt der erzielbaren Beeinflussung auch nach 72 Stunden noch keineswegs erreicht war. So zeigten 5 von 8 Kindern, deren 72 Stunden nach der Seruminjektion angelegte Schick-Proben unbeeinflußt geblieben waren, völlige Unterdrückung der *3—4 Wochen später* gesetzten Toxinreaktionen (*Tab. 6*, Nr. 4—8).

Tabelle 6. Nachprüfungen nach 3—4 Wochen.

Nr.	Name	Alter Jahre	Schick-Reaktion vor Seruminjektion	Pferdeserum „Hämostix" ccm	Schick-Reaktion 48 Std. nach Seruminjektion	Schick-Reaktion 72 Std. nach Seruminjektion	Schick-Reaktion 3—4 Woch. nach Seruminjektion
1	Katharina W.	8	25 : 25	60	20 : 20	20 : 20	20 : 20
2	Margit F.	6	20 : 20	35	15 : 20	12 : 15	20 : 20
3	Stefanie W.	10	25 : 15	50	12 : 12	15 : 15	20 : 22
4	Günther M.	$9^1/_2$	15 : 12	50	16 : 16	13 : 15	0
5	Anneliese B.	4	20 : 16	35	12 : 12	11 : 12	0
6	Helga E.	$3^1/_2$	20 : 20	35	12 : 12	10 : 14	0
7	Anton G.	$7^1/_2$	15 : 18	40	18 : 20	16 : 16	0
8	Giesbert H.	11	12 : 12	60	10 : 10	8 : 8	0

Bei einem anderen Teile der vorher unbeeinflußt gebliebenen Fälle wurden die Nachprüfungen erst 6—8 Monate nach der Seruminjektion vorgenommen. Zu diesen Untersuchungen wurden selbstredend nur solche Kinder herangezogen, bei welchen mit großer Sicherheit in der Zwischenzeit durchgemachte Diphtherieerkrankungen ausgeschlossen werden konnten. Ebenso wurden alle Bacillenträger ausgeschaltet. Von 11 nach diesem Zeitraume nachgeprüften Fällen zeigten nunmehr 6 negativen Ausfall der Toxinproben (*Tab. 7*, Nr. 2, 5, 6, 7, 9 und 11). In mehr als der Hälfte der untersuchten Fälle (6/11) war es noch nachträglich zur Aufhebung der Toxinwirkung gekommen.

Aus diesen, eben mitgeteilten Untersuchungen, die alle schon zu einer Zeit begonnen worden waren, als wir die ersten Ergebnisse noch nicht in Händen hatten, ist allerdings nicht mit Sicherheit zu entnehmen, zu welchem genauen Zeitpunkte bei den von uns nachgeprüften Kindern der Umschlag von der positiven zur negativen Schick-Reaktion erfolgt ist. Nach den in Tab. 6 wiedergegebenen Beobachtungen ist es nicht unwahrscheinlich, daß die erst nach 6 bis 8 Monaten nachuntersuchten Fälle auch schon wenige Wochen nach der Seruminjektion negativ reagiert hätten.

Untersuchungen der gleichen Art wurden nun auch bei jenen Kindern vorgenommen, denen Diphtherieantitoxinmengen von 0,2 A.E. pro

Tabelle 7. Nachprüfungen nach 6—8 Monaten.

Nr.	Name	Alter Jahre	Schick-Reaktion vor Seruminjektion	Pferdeserum „Hämostix" ccm	Schick-Reaktion 24 Std. nach Seruminjektion	Schick-Reaktion 48 Std. nach Seruminjektion	Schick-Reaktion 6—8 Mon. nach Seruminjektion
1	Johann R.	10	11 : 12	8	15 : 17	—	pos.
2	Margot H.	8	13 : 15	8	12 : 14	—	θ
3	Ruth D.	4	15 : 14	8	15 : 16	—	pos.
4	Alfred D.	6	14 : 14	9	15 : 14	—	pos.
5	Josef Z.	4	12 : 14	8	12 : 15	—	θ
6	Henny H.	4	15 : 12	9	15 : 12	—	θ
7	Peter K.	5	12 : 15	18	12 : 12	—	θ
8	Werner K.	3	12 : 12	17	14 : 14	—	pos.
9	Irmgard K.	6	15 : 15	35	16 : 16	—	θ
10	Hanni G.	13	15 : 16	60	—	15 : 15	pos.
11	Hilde W.	9	12 : 12	50	—	14 : 14	θ

Kilogramm Körpergewicht eingespritzt worden waren. Hier erfolgten die Nachprüfungen mittels der Schick-Reaktion bereits nach 4—6 Monaten (Tab. 8). 9 der 10 in dieser Gruppe untersuchten Kinder waren bei früheren Prüfungen Schick-positiv geblieben. In 2 Fällen (Tab. 8, Nr. 8 und 9) war Abschwächung, in 1 Falle (Tab. 8, Nr. 10) Unterdrückung der 48 Stunden nach der Antitoxininjektion angelegten Hautproben festzustellen gewesen. Die 4—6 Monate später vorgenommene Nachuntersuchung ergab bei diesen 3 Fällen negativen Ausfall der Schick-Reaktionen. Aber auch von den übrigen 7, früher völlig unbeeinflußt gebliebenen Kindern waren 4 Schick-negativ geworden (Tab. 8, Nr. 2, 4, 5 und 7).

Dieses Ergebnis war zunächst sehr überraschend. Hatte man bisher in allen Fällen eine deutliche Überlegenheit des gewöhnlichen Pferdeserums über die Wirkung kleinster Diphtherieantitoxindosen beobachten können, so zeigten die längere Zeit nach der Antitoxingabe angestellten Versuche eher das Gegenteil. Von den *lediglich* mit kleinen Antitoxinmengen gespritzten Schick-positiven Kindern waren *mindestens ebensoviele* nunmehr negativ geworden wie bei den mit Leerserum vorbehandelten Fällen. Wenn wir überhaupt berechtigt sind, diese Veränderungen im Ausfalle der Toxinproben ausschließlich auf die Einwirkung des

Tabelle 8. Nachprüfungen nach 4—6 Monaten.

Nr.	Name	Alter Jahre	Schick-Reaktion vor Antitoxin-injektion	Antitoxin-injektion 100 fach Rinder-serum I.E.	Schick-Reaktion 24 Std. nach Antitoxin-injektion	Schick-Reaktion 48 Std. nach Antitoxin-injektion	Schick-Reaktion 4—6 Mon. nach Antitoxin-injektion
1	Else M. . . .	8	15 : 15	5,0	12 : 12	12 : 14	pos.
2	Fritz B. . .	9	20 : 18	5,5	14 : 17	20 : 16	θ
3	Helga St. . .	7	12 : 12	4,5	10 : 13	10 : 10	pos.
4	Elisabeth G. .	$1^1/_2$	12 : 15	2,5	12 : 12	12 : 14	θ
5	Josef J. . .	9	14 : 14	4,5	11 : 16	8 : 10	θ
6	Lini L. . . .	11	12 : 12	6,5	16 : 12	12 : 12	pos.
7	Irmgard S. .	3	16 : 15	2,5	14 : 16	14 : 14	θ
8	Heinz L. . .	9	15 : 16	5,0	—	10 : 10	θ
9	Margot M. .	10	13 : 12	6,0	—	8 : 8	θ
10	Margarete L.	$1^1/_2$	12 : 12	2,0	—	θ	θ

mehrere Monate vorher gesetzten spezifischen bzw. unspezifischen Reizes zurückzuführen, so müssen wir annehmen, daß diese Kräfte nicht nur dem normalen Pferdeserum, sondern auch kleinsten Antitoxindosen ohne Leerserumbeimengung zukommen müssen, d. h. mit anderen Worten, daß sie von der unspezifischen Serumwirkung unabhängig sind. Es muß sich bei dem Einfluß derartiger Antitoxinmengen auf 4—6 Monate später angelegte Schick-Reaktionen um einen Vorgang handeln, der von der unmittelbar nach der Antitoxininjektion feststellbaren Wirkung wesentlich verschieden ist. Wahrscheinlich kommt es im Organismus unter dem Reiz der injizierten, kleinen Antitoxindosen zur aktiven Bildung spezifischer Antikörper und auf diese Weise zur Entgiftung der einige Monate nach der Antitoxinverabreichung angestellten Hautreaktionen.

3.

Durch unsere mit gewöhnlichem Pferdeserum wie auch mit mittelgroßen und kleinsten Dosen von Diphtherieantitoxin ausgeführten Versuche war es vorerst nicht möglich, ein vollkommen klares Bild von der Wirkungsweise *absolut antitoxinfreien* Pferdeserums zu bekommen. Es ließ sich zwar der Nachweis erbringen, daß Pferdeserumwirkung und Einfluß kleinster, möglicherweise auch im Serum nicht immunisierter Tiere vorhandener Antitoxinmengen keineswegs identisch sind, doch konnte nicht mit Sicherheit festgestellt werden, ob und inwieweit solche Spuren von Antitoxin am Zustandekommen der Leerserumwirkung mitbeteiligt sind.

Zur einwandfreien Beantwortung dieser Frage schien mir die Verwendung von sog. „normalem" Pferdeserum nicht ausreichend zu sein, da dessen an sich ja gewiß unbedeutender Gehalt an natürlichem Diphtherieantitoxin in vielen Fällen immer zu hoch ist, um jede Antitoxinwirkung mit Bestimmtheit ausschließen zu lassen. Um daher den Einfluß selbst kleinster Antitoxinbeimengungen auszuschalten, wurden Kontrollversuche mit *völlig* antitoxinfreiem Rinderserum und Pferdeserum unternommen. Genaue Nachprüfungen des Diphtherieantitoxintiters der zur Verwendung gelangenden Serumproben im Intracutanversuche nach *Römer* ergaben in allen Fällen Antitoxinwerte von *weit weniger* als 0,005 A.E. im Kubikzentimeter Serum.

Ich habe nun die Wirkung dieser antitoxinfreien Sera an 14 Kindern nachgeprüft. 48 und 72 Stunden nach einer intramuskulären Seruminjektion von etwa 2,0 ccm pro Kilogramm wurden bei den Patienten Diphtherietoxin- und Kontrollreaktionen angelegt. Die nach Anstellung der Toxinproben auftretenden Entzündungserscheinungen wurden fortlaufend beobachtet, die endgültigen Resultate nach 2 und 3mal 24 Stunden abgelesen und registriert.

In 2 Fällen wurden auch vor, gleichzeitig mit der Seruminjektion und 24 Stunden nach derselben Schick-Proben ausgeführt. Es soll jedoch hier auf die tabellarische Wiedergabe dieser Versuchsergebnisse verzichtet werden, da sie von den übrigen Befunden in keiner Weise abwichen.

Wir legten auf die Beeinflußbarkeit von *mehrere Tage nach* der Serumeinspritzung angestellten Toxinproben ganz besonderen Wert, da wir bei den früheren Untersuchungen gerade an diesen Reaktionen die beste Serumwirkung hatten feststellen können. Wenn das Pferdeserum tatsächlich imstande ist, selbst ohne die geringste Beimengung von Diphtherieantitoxin einen entscheidenden Einfluß auf den Ausfall der Schick-Proben auszuüben, so müßten diese Wirkungen bei der von uns durchgeführten Versuchsanordnung am deutlichsten zutage treten.

Tab. 9 zeigt den Ausfall dieser Untersuchungen. Bei 12 Kindern waren pro Kilogramm Körpergewicht Dosen von 2,0—2,4 ccm Rinderserum eingespritzt worden. *In keinem Falle* konnte jedoch eine merkliche Beeinflussung der 48 und 72 Stunden nach der Seruminjektion angelegten Schick-Reaktionen beobachtet werden (Tab. 9, Nr. 1—12). Alle Hautproben erreichten ihre volle Ausbildung mit Röte und Infiltration und heilten schließlich unter typischer Schuppung und Pigmentation. 2 weitere, mit antitoxinfreiem *Pferde*serum vorbehandelte Fälle zeigten dasselbe Verhalten (Tab. 9, Nr. 13 u. 14). Auch hier fehlte jede Einwirkung auf die Toxinreaktionen.

Bei 6 der mit antitoxinfreiem Rinderserum gespritzten sowie bei den 2 mit Pferdeserum vorbehandelten Kindern, also in insgesamt 8 Fällen, wurden ferner 7 Tage nach der Seruminjektion weitere Schick-Proben gesetzt. Auch zu diesem Zeitpunkte war keine Veränderung im Ausfall der Hautreaktionen nachweisbar. Alle Kinder reagierten stark Schick-positiv.

Die mit vollkommen antitoxinfreiem Rinder- und Pferdeserum vorgenommenen Nachprüfungen zeigen also übereinstimmend, daß zur Entgiftung von Diphtherietoxin im menschlichen Organismus das Vorhandensein wenn auch nur geringster Mengen von Diphtherieantitoxin unbedingt erforderlich ist. Aus diesem Umstande können wir weiterhin den Schluß ziehen, daß die bei unseren experimentellen Heilversuchen nach Injektion von normalem Pferdeserum in der Mehrzahl der Fälle erzielte Beeinflussung der Schick-Reaktionen auf einer kombinierten Wirkung der im G.P. enthaltenen Antitoxinspuren und der artfremden Eiweißkörper beruhen muß. Keiner dieser beiden Faktoren ist jedoch *für sich allein* imstande, merkliche Veränderungen im Ausfalle der Toxinproben zu verursachen. Der unspezifischen Serumkomponente scheint dabei die wichtige Funktion zuzukommen, die Empfindlichkeit des Organismus für kleinste Antitoxinreize zu erhöhen und auf diese Weise die spezifische Diphtherieantitoxinwirkung zu verstärken. *Wir haben*

Tabelle 9. Kontrolluntersuchungen mit völlig antitoxinfreiem Rinder- und Pferdeserum (weit < 0,005 A.E. im Kubikzentimeter).

Nr.	Name	Alter Jahre	Schick-Reaktion vor Serum-injektion	Antitoxin-freies Rinder-serum (< 0,005 A.E. im ccm)	Rinder-serum ccm pro kg Körper-gewicht	Schick-Reaktion 48 Std. nach Serum-injektion	Schick-Reaktion 72 Std. nach Serum-injektion
1	Ludwig K.	1	$\frac{\sim}{\sim}$	15 ccm	2,0	$\frac{\sim}{\sim}$	$\frac{\sim}{\sim}$
2	Wilhelm C.	$1^1/_2$	$\frac{\sim}{\sim}$	25 „	2,4	$\frac{\sim}{\sim}$	$\frac{\sim}{\sim}$
3	Sonja L. . .	2	$\frac{\sim}{\sim}$	25 „	2,3	$\frac{\sim}{\smile}$	$\frac{\sim}{\sim}$
4	Inge S. . .	4	$\frac{\sim}{\sim}$	35 „	2,0	$\frac{\sim}{\sim}$	$\frac{\sim}{\sim}$
5	Maria St. .	6	$\frac{\sim}{\smile}$	35 „	2,0	$\frac{\sim}{\sim}$	$\frac{\sim}{\sim}$
6	Manfred L.	7	$\frac{\sim}{\sim}$	45 „	2,0	$\frac{\sim}{\sim}$	$\frac{\sim}{\sim}$
7	Karl W. . .	9	$\frac{\sim}{\sim}$	70 „	2,0	$\frac{\sim}{\sim}$	$\frac{\sim}{\sim}$
8	Helmtraut G.	9	$\frac{\frown}{\smile}$	45 „	2,0	$\frac{\frown}{\smile}$	$\frac{\frown}{\smile}$
9	Elfriede S. .	10	$\frac{\sim}{\smile}$	55 „	2,0	$\frac{\sim}{\sim}$	$\frac{\sim}{\sim}$
10	Julius B. .	10	$\frac{\sim}{\sim}$	55 „	2,0	$\frac{\sim}{\sim}$	$\frac{\sim}{\sim}$
11	Grete S. . .	$10^1/_2$	$\frac{\sim}{\sim}$	45 „	2,0	$\frac{\sim}{\sim}$	$\frac{\sim}{\smile}$
12	Maria P.. .	12	$\frac{\frown}{\smile}$	70 „ Antitoxinfr. Pferde-serum (< 0,005 A.E. im ccm)	2,0 Pferde-serum ccm pro kg Körper-gewicht	$\frac{\frown}{\smile}$	$\frac{\frown}{\smile}$
13	Eduard S. .	$7^1/_2$	$\frac{\sim}{\sim}$	45 „	2,0	$\frac{\sim}{\sim}$	$\frac{\sim}{\sim}$
14	Franz Z.. .	8	$\frac{\sim}{\smile}$	45 „	2,0	$\frac{\frown}{\smile}$	$\frac{\sim}{\smile}$

also in der Einwirkung des gewöhnlichen Pferdeserums auf die Schick-Reaktion grundsätzlich einen spezifischen, durch die auch im normalen Pferdeserum vorhandenen Spuren von Antitoxin bedingten Entgiftungsvorgang zu erblicken, der allerdings durch die unspezifische, „ergotrope" Wirkung der mit dem Serum in den Körper eingebrachten Eiweißkörper in hohem Maße beeinflußt wird.

Aus den Ergebnissen unserer von verschiedenen Gesichtspunkten aus durchgeführten Untersuchungen über die experimentelle Beeinflussung der intracutanen Diphtherietoxinreaktion nach *Schick* lassen sich nun die folgenden Sätze ableiten:

1. Das Diphtherieantitoxin ist in genügend großen Dosen (100 I.E. pro Kilogramm Körpergewicht) *auch ohne Serumbeimengung* imstande, gleichzeitig mit der Antitoxininjektion und 24 Stunden nachher gesetzte Toxinproben in fast 100% der Fälle, 6 Stunden vor derselben angelegte Proben bei einem großen Teile der Untersuchten zu unterdrücken.

2. Kleinste Dosen von Diphtherieantitoxin (0,2 A.E. pro Kilogramm) vermögen dagegen ohne nennenswerte Beimengung von Pferdeserum auf vor und gleichzeitig mit der Antitoxineinspritzung angelegte Intracutanproben keine merkbare Wirkung auszuüben. Ihr Einfluß auf 24,48 und 72 Stunden nach der Antitoxingabe gesetzte Proben bleibt hinter den mit gewöhnlichem Pferdeserum erzielbaren Wirkungen weit zurück.

3. Vollkommen antitoxinfreies Rinder- und Pferdeserum (Antitoxingehalt weit unter $^1/_{500}$ A.E. im Kubikzentimeter) vermag selbst auf 48 und 72 Stunden sowie 7 Tage nach der Seruminjektion angestellte Schick-Reaktionen keine Einwirkung im Sinne einer Abschwächung oder Unterdrückung auszuüben.

4. Der Einfluß des gewöhnlichen Pferdeserums auf den Ablauf und den endgültigen Ausfall der Diphtherietoxinprobe muß daher als eine *kombinierte* Wirkung von Diphtherieantitoxin und artfremdem Serum aufgefaßt werden.

Welche Rolle spielt nun das normale Pferdeserum bei der Therapie und Prophylaxe der menschlichen Diphtherie? Vergleicht man die Ergebnisse unserer mit mittleren Diphtherieantitoxindosen (100 I.E. pro Kilogramm) und mit G.P. ausgeführten experimentellen Heilversuche, so ergibt sich eine bedeutende Überlegenheit des Diphtherieantitoxins. Dem Pferdeserum fehlt *allein* jede rückwirkende Kraft wie auch ein genügender Einfluß auf die Entgiftung von gleichzeitig mit der Seruminjektion gesetzten Toxinreaktionen. Unter Berücksichtigung der von *Schick* und seinen Mitarbeitern aufgestellten Leitsätze muß das G.P. als *zur alleinigen therapeutischen Anwendung ungeeignet* bezeichnet werden.

In Gemeinschaft mit kleinen Diphtherieantitoxingaben besitzt dagegen das normale Pferdeserum zweifellos die Fähigkeit, die spezifische Antitoxinwirkung in gewissem Grade zu beschleunigen und zu verstärken. Ob jedoch das G.P. auch bei gleichzeitiger Verabreichung großer Antitoxindosen (500—1000 I.E. pro Kilogramm Körpergewicht) imstande ist, derartige Wirkungen auszuüben, kann heute noch nicht sicher entschieden werden. Neuere Untersuchungen von *Jacobssohn* scheinen gegen eine solche Annahme zu sprechen.

Wenden wir uns nun der Frage nach der prophylaktischen Wirkung des gewöhnlichen Pferdeserums zu. Nach unseren experimentellen Befunden zu urteilen, scheint die „immunisierende" Wirkung desselben

der Heilserumwirkung nicht wesentlich nachzustehen. Die Erfahrungen am Krankenbette lassen jedoch erkennen, daß gerade in dieser Beziehung zwischen G.P. und antitoxischem Diphtherieserum ganz wesentliche Unterschiede bestehen. Es gelingt in keiner Weise, durch Injektion von G.P. wirksamen Schutz vor einer Erkrankung an Diphtherie zu verleihen. Schon im Jahre 1919 konnte *Karger* über das Versagen der prophylaktischen Wirkung gewöhnlichen Pferdeserums berichten. Ein Kind, dem er eine Leerserummenge, die etwa 35000 I.E. eines antitoxischen Heilserums entsprach, injiziert hatte, erkrankte kurze Zeit nach der Seruminjektion an typischer Diphtherie. Durch Heilserumgabe von 1500 I.E. konnte diese dann prompt geheilt werden. 2 weitere Fälle hatten wir selbst zu beobachten Gelegenheit:

Fall 1. Hilde K., $3^1/_2$ Jahre alt, bekam am 21. VI. eine intramuskuläre Injektion von 30 ccm normalen Pferdeserums. Die vorher stark positive Schick-Reaktion *wurde bereits 2 Tage nach der Serumgabe einwandfrei negativ.* Auch 2 und 3 Wochen nach der Serumeinspritzung angestellte Schick-Proben fielen völlig negativ aus. 14 Tage nach Vornahme der letzten Toxinreaktion erkrankte das Kind an typischer Nasendiphtherie mit Fieber, ausgedehnten Belägen beiderseits am Nasenseptum und blutig-eitrigem Schnupfen. Im direkten Nasenabstrich und kulturell waren reichlich Diphtheriebacillen nachweisbar. Nach Heilserum-injektion prompte Heilung in wenigen Tagen.

Fall 2. Franz W., 7 Jahre alt. Am 17. X. wurde bei dem Kinde eine intramuskuläre Einspritzung von 45 ccm gewöhnlichen Pferdeserums ausgeführt. Die 48 und 72 Stunden post injectionem angelegten Schick-Proben *waren negativ.* 8 Tage später Auftreten eines blutig-eitrigen Schnupfens, diphtherische Beläge am Septum nasi. Im Abstrich finden sich sehr reichlich Diphtheriebacillen. Heilserumbehandlung mit 3000 I.E. Diphtherieserum führt zu rascher Abheilung der Diphtherieerkrankung.

Es soll in diesem Zusammenhange nicht näher auf die Frage eingegangen werden, ob vielleicht bei unseren Fällen die mehrfache Wiederholung der Schick-Reaktionen zum Auftreten einer „negativen Phase" geführt hat, wie sie unter gewissen Umständen schon nach kleinsten Diphtherietoxinreizen zu beobachten ist (*Siegl*). Die beiden Fälle zeigen aber deutlich, daß durch die Injektion von G.P. trotz der bewirkten Unterdrückung der Toxinproben kein entsprechender Schutz gegen eine Diphtherieerkrankung erreicht worden ist.

Zusammenfassend läßt sich nach dem Gesagten die Bedeutung des gewöhnlichen Pferdeserums etwa folgendermaßen festlegen:

1. Das gewöhnliche Pferdeserum ist nicht imstande, die spezifische Heilwirkung des antitoxischen Diphtherieheilserums in der Therapie und Prophylaxe der Diphtherieerkrankung zu ersetzen.

2. In Verbindung mit dem Diphtherieantitoxin ist uns dagegen die vom normalen Pferdeserum ausgeübte, unspezifische Reizwirkung ein wertvoller Faktor zur Unterstützung der spezifischen Heilungsvorgänge.

b) Verhalten des Antitoxintiters nach Injektion von normalem Pferdeserum.

Über den Einfluß des gewöhnlichen Pferdeserums auf den Diphtherieantitoxintiter im menschlichen Blutserum lagen unseres Wissens bisher noch keine näheren Untersuchungen vor. *Bingel* hatte bei den von ihm abwechselnd mit antitoxischem und gewöhnlichem Pferdeserum behandelten Diphtheriefällen darauf verzichtet, festzustellen, ob der am Krankenbette gefundene, der therapeutischen Wirkung des antitoxischen Diphtherieheilserums angeblich ebenbürtige Heileffekt des normalen Pferdeserums mit einem Ansteigen der Antitoxinwerte im Blutserum einhergehe, wie wir dies nach Heilserumgabe zu beobachten gewohnt sind. Auch von den zahlreichen Autoren, welche die Ergebnisse *Bingels* im Tierexperiment und auch am Menschen nachgeprüft haben, wurde die Lösung dieser Frage unberührt gelassen. Doch sind gerade derartige Antitoxinuntersuchungen für die nähere Erforschung der Wirkungsweise der artfremden Sera im menschlichen Organismus von großer Bedeutung, wie schon *v. Gröer* mit Recht betont hat.

Die verblüffenden und von vornherein schwer verständlichen Ergebnisse der gemeinsam mit *Hottinger* unternommenen Versuche über die Beeinflussung von intracutanen Diphtherietoxinreaktionen durch Injektion von gewöhnlichem Pferdeserum boten mir die Veranlassung, Untersuchungen darüber anzustellen, ob die bei der großen Mehrzahl der geprüften Kinder erzielte Abschwächung oder völlige Unterdrückung der Schick-Reaktionen durch das Auftreten entsprechender Mengen von Diphtherieantitoxin im Blute bedingt ist. Nach den von *Schick* und seinen Mitarbeitern vertretenen Anschauungen müßte dies ohne weiteres der Fall sein. *Michiels* und *Schick* haben nämlich auf Grund ihrer experimentellen Untersuchungen die Behauptung aufgestellt, daß der negative Ausfall der Diphtherietoxinreaktion mit großer Sicherheit auf das Vorhandensein zum Schutze gegen eine Diphtherieerkrankung genügender Mengen von Diphtherieantitoxin im Blute schließen lasse. Bei Schick-negativen Kindern fanden sie stets Blutantitoxinwerte von mehr als $^1/_{30}$ A.E. im Kubikzentimeter Serum.

Ich habe nun an einem bestimmten Stichtage 15 vorher Schick-positiv reagierenden Kindern Pferdeserummengen von je 2 ccm pro Kilogramm Körpergewicht intramuskulär eingespritzt. Das zu diesen Versuchen verwendete Leerserum enthielt, wie im Tierversuche mehrfach festgestellt worden war, weniger als 0,01 A.E. im Kubikzentimeter. Vor der Seruminjektion sowie 24 und 72 Stunden nach derselben wurde der Antitoxingehalt des Blutserums ausgewertet.

Die Auswertungen des Diphtherieantitoxintiters im Blutserum wurden mittels der Intracutanmethode nach *Römer* ausgeführt. Durch stets zu gleichen Tageszeiten vorgenommene Entnahme und Verarbeitung der einzelnen Blutproben suchten wir die dieser Methode bekanntermaßen

anhaftenden Mängel möglichst herabzumindern. Außerdem wurden wegen der nicht selten zu beobachtenden Differenzen in der Diphtherieempfindlichkeit der verwendeten Meerschweinchenstämme bei allen Tieren entsprechende Kontrollreaktionen angestellt.

Wir gingen bei unseren Antitoxinbestimmungen bis zu einer unteren Grenze von $<0{,}01$ A.E. im Kubikzentimeter. Es schien uns nicht erforderlich, die Auswertungen nach unten hin noch weiter fortzusetzen, da ja Individuen mit Werten von unter $^1/_{100}$ A.E. im Kubikzentimeter Serum als praktisch frei von Diphtherieantitoxin angesehen werden können. Von 10 der 15 untersuchten Kinder wurden zur Kontrolle unserer eigenen Befunde Blutproben dem sero-bakteriologischen Laboratorium der Behring-Werke zugesandt. Die dort ausgeführten Antitoxinbestimmungen verdanken wir der Güte von Prof. *H. Schmidt*. In allen Fällen ergab sich völlige Übereinstimmung zwischen den von beiden Seiten gefundenen Antitoxinwerten.

Unsere Untersuchungen zeigten nun die folgenden Ergebnisse (Tab. 10): Bei 13 von den 15 untersuchten Kindern fanden sich *vor* der Seruminjektion Antitoxinwerte von weniger als $^1/_{100}$ A.E. im Kubikzentimeter. Die restlichen beiden Fälle hatten einen Antitoxintiter zwischen 0,01 und 0,04 A.E. Es lagen also die Antitoxinwerte aller

Tabelle 10. Verhalten des Diphtherieantitoxintiters nach Injektion von Pferdeleerserum.

Nr.	Name	Alter Jahre	Antitoxintiter vor der Injektion von Pferdeserum	Pferdeleerserum „Hämostix" ccm	Antitoxintiter 24 Std. nach Injektion von Pferdeserum	Antitoxintiter 72 Std. nach Injektion von Pferdeserum	Antitoxintiter 3—4 Woch. nach Injekt. von Pferdeserum
1	Winrich H. .	5	$<0{,}01$	40	$<0{,}01$	$<0{,}01$	—
2	Irmgard K. .	6	$<0{,}04$ / $>0{,}02$	35	$<0{,}04$ / $>0{,}02$	$<0{,}02$ / $>0{,}01$	—
3	Carmen B. .	8	$<0{,}01$	45	$<0{,}01$	$<0{,}01$	—
4	Karl F.. . .	7	$<0{,}01$	45	$<0{,}01$	$<0{,}01$	—
5	Auguste O. .	$4^1/_2$	$<0{,}02$ / $>0{,}01$	35	$<0{,}02$ / $>0{,}01$	$<0{,}01$	—
6	Ingeborg K.	10	$<0{,}01$	65	$<0{,}01$	$<0{,}01$	—
7	Anneliese A.	3	$<0{,}01$	30	$<0{,}01$	$<0{,}01$	—
8	Margot D. .	2	$<0{,}01$	25	$<0{,}01$	$<0{,}01$	—
9	Max R.. . .	2	$<0{,}01$	30	$<0{,}01$	$<0{,}01$	—
10	Günther M. .	$9^1/_2$	$<0{,}01$	50	$<0{,}01$	$<0{,}01$	$<0{,}01$
11	Anneliese B.	4	$<0{,}01$	35	$<0{,}02$ / $>0{,}01$	$<0{,}01$	$<0{,}01$
12	Helga E. . .	$3^1/_2$	$<0{,}01$	35	$<0{,}01$	$<0{,}01$	$<0{,}01$
13	Dietrich B. .	$3^1/_2$	$<0{,}01$	30	$<0{,}01$	$<0{,}01$	$<0{,}01$
14	Anton G. . .	$7^1/_2$	$<0{,}01$	40	$<0{,}01$	$<0{,}01$	$<0{,}01$
15	Giesbert H. .	11	$<0{,}01$	60	$<0{,}01$	$<0{,}01$	$<0{,}01$

Schick-positiven Kinder unterhalb der Grenze von $^1/_{30}$ A.E. im Kubikzentimeter. Die *24 Stunden nach* der Pferdeseruminjektion vorgenommenen Antitoxinuntersuchungen ergaben in 14 Fällen die gleichen Werte wie die vorher gemachten Bestimmungen. Nur in 1 Falle war ein geringfügiger Anstieg auf Antitoxinwerte zwischen 0,01 und 0,02 A.E. nachweisbar, der aber wohl als noch im Bereiche der normalen Schwankungen liegend aufgefaßt werden muß.

Auch die *72 Stunden nach* der Serumeinspritzung angestellten Bestimmungen ließen keinerlei Anstieg des Antitoxintiters erkennen. Mit der Ausnahme 1 Falles, dessen Antitoxingehalt zwischen 0,01 und 0,02 A.E. im Kubikzentimeter betrug, fanden wir bei sämtlichen Kindern im Blutserum Antitoxinwerte von weniger als $^1/_{100}$ A.E. im Kubikzentimeter.

Wir konnten also weder 24 noch 72 Stunden nach einer Injektion von normalem Pferdeserum einen meßbaren Anstieg der Diphtherieantitoxinwerte im Blutserum feststellen. In dieser Beziehung bestehen zwischen dem Einfluß des gewöhnlichen und des antitoxischen Pferdeserums sehr wesentliche Unterschiede. Seit den ersten Untersuchungen von *Karasawa* und *Schick* sind wir über den Resorptionsverlauf von parenteral in den Körper eingeführtem, antitoxischem Diphtherieserum unterrichtet. Wir wissen, daß bei subcutaner Injektion von Heilserum gewöhnlich erst nach mehreren Tagen die höchste Antitoxinkonzentration im Blute erreicht wird. Nach intravenöser Injektion läßt sich dagegen unmittelbar nach der Einverleibung der größte Teil der injizierten Antitoxinmenge im Blute nachweisen (*Beyer*). Die intramuskuläre Anwendungsweise nimmt bezüglich der Schnelligkeit des Resorptionsverlaufes eine Mittelstellung ein. Hier kommt die höchste Antitoxinkonzentration nach *Morgenroth* und *Levy* etwa 48—72 Stunden nach der Heilseruminjektion zustande. Diese Befunde konnte *Weichsel* in seinen Antitoxinuntersuchungen neuerdings bestätigen.

Während also der Einfluß des Heilserums auf den Diphtherieantitoxintiter im Blutserum in einer mehr oder weniger rasch eintretenden Erhöhung der Antitoxinwerte seinen Ausdruck findet, fehlt nach Gaben von Pferdeleerserum jede merkliche Einwirkung. Diese Tatsache ist jedoch nicht weiter verwunderlich, wenn wir die quantitativen Verhältnisse zwischen eingebrachten, im G.P. enthaltenen Antitoxinspuren und zirkulierender Blutmenge näher berücksichtigen. Bei unseren Versuchen haben wir gleichzeitig mit dem G.P. *höchstens* Diphtherieantitoxinmengen von 0,02 A.E. pro Kilogramm Körpergewicht, wahrscheinlich aber wesentlich niedrigere Dosen, mitgespritzt. Eine einfache Berechnung, der die von *Madsen* gefundenen Zahlenwerte für die quantitativen Beziehungen von eingeführter Antitoxinmenge zur Höhe des Blutantitoxintiters zugrunde liegen, läßt klar erkennen, daß nach In-

jektion derartiger Antitoxindosen bestenfalls ein Anstieg der Antitoxinwerte um 0,0005 A.E. pro Kubikzentimeter auftreten könnte, eine Erhöhung, die jedenfalls weit unter der im *Römer*schen Versuche meßbaren Grenze gelegen ist.

Bei allen von uns zu den Antitoxinuntersuchungen herangezogenen Kindern wurden 48 und 72 Stunden nach der Pferdeseruminjektion Diphtherietoxinproben und Kontrollproben angelegt. Sämtliche Fälle reagierten vor der Serumgabe Schick-positiv. Die mittels der Schick-Reaktion und der Antitoxinbestimmung im Blutserum gewonnenen Resultate sind in Tab. 11 vergleichsweise nebeneinander dargestellt. Zur größeren Übersichtlichkeit wurde darin auf die Wiedergabe des Ausfalles der 48 Stunden nach der Serumeinspritzung angelegten Toxinproben

Tabelle 11. Diphtherieantitoxintiter und Schick-Reaktion.

Nr.	Name	Alter Jahre	Schick-Probe vor der Injektion von Pferdeserum	Antitoxintiter vor der Injektion von Pferdeleerserum	Pferdeleerserum „Hämostix" ccm	Schick-Probe 72 Std. nach Injektion von Pferdeleerserum	Antitoxintiter 72 Std. nach Injektion von Pferdeleerserum
1	Irmgard K. .	6	15 : 15	< 0,04 > 0,02	35	16 : 16	< 0,02 > 0,01
2	Karl F. . .	7	16 : 13	< 0,01	45	12 : 12	< 0,01
3	Günther M. .	$9^1/_2$	15 : 12	< 0,01	50	13 : 15	< 0,01
4	Anton G. . .	$7^1/_2$	15 : 18	< 0,01	40	16 : 16	< 0,01
5	Winrich H. .	5	12 : 12	< 0,01	40	8 : 8	< 0,01
6	Carmen B. .	8	12 : 12	< 0,01	45	8 : 10	< 0,01
7	Auguste O. .	$4^1/_2$	15 : 15	< 0,02 > 0,01	35	8 : 8	< 0,01
8	Ingeborg K. .	10	20 : 18	< 0,01	65	10 : 10	< 0,01
9	Anneliese B..	4	20 : 16	< 0,01	35	11 : 12	< 0,01
10	Helga E. . .	$3^1/_2$	20 : 20	< 0,01	35	10 : 14	< 0,01
11	Giesbert H. .	11	12 : 12	< 0,01	60	8 : 8	< 0,01
12	Max R.. . .	2	12 : 14	< 0,01	30	s.	< 0,01
13	Anneliese A. .	3	18 : 14	< 0,01	30	θ	< 0,01
14	Margot D. .	2	12 : 12	< 0,01	25	θ	< 0,01
15	Dietrich B. .	$3^1/_2$	12 : 12	< 0,01	30	θ	< 0,01

verzichtet, da die bei diesen Reaktionen gefundenen Werte im wesentlichen den 72 Stunden post injectionem erhaltenen glichen.

In 4 Fällen zeigen die 72 Stunden nach der Serumgabe ausgeführten Schick-Reaktionen keine Veränderung gegenüber den vor derselben angestellten Proben (Tab. 11, Nr. 1—4). Bei 7 Kindern ergibt sich eine mehr oder weniger intensive Beeinflussung der Hautproben im Sinne einer Abschwächung (Tab. 11, Nr. 5—11), 4 weitere Fälle sind eindeutig Schick-negativ geworden (Tab. 11, Nr. 12—15).

Auf die Unfähigkeit des Pferdeserums, einen Anstieg der Diphtherie-Antitoxinwerte im Blutserum zu bewirken, wurde bereits hingewiesen. *Dennoch war es bei 11 von 15 untersuchten Kindern zu einer deutlichen Einwirkung auf den Ausfall der Schick-Reaktionen, bei 4 Kindern sogar zur völligen Unterdrückung der spezifischen Toxinwirkung gekommen.*

Im Verlaufe unserer Untersuchungen über den Einfluß kleinster Diphtherieantitoxinmengen auf die Schick-Reaktion hatten wir die bemerkenswerte Beobachtung machen können, daß nach Injektion von G.P. wie auch nach Verabreichung kleinster Dosen von Diphtherieantitoxin ohne Leerserumbeimengung ein großer Teil der anfangs unbeeinflußt gebliebenen Individuen *noch nachträglich* Schick-negativ wurde, wenn zwischen Injektion und Anstellung der Toxinprobe mehrere Wochen bis Monate dazwischen lagen. Ich habe diese Erscheinung mit der Annahme zu erklären versucht, daß unter der Einwirkung des von den kleinen Antitoxindosen ausgeübten spezifischen Reizes die aktive Antikörperbildung im Organismus einsetzt. Es gibt in der einschlägigen Literatur mehrfache Beispiele dafür, daß selbst *kleinste* spezifische Reize unter gewissen Umständen die Fähigkeit besitzen, derartige Wirkungen auszuüben. So hatte *Opitz* bei 2 Kindern 3 Wochen nach einmaliger Wiederholung einer intracutanen Diphtherietoxininjektion von $^1/_{100}$ D. l. m. einen Anstieg des vorher in beiden Fällen unter 0,01 A.E. im Kubikzentimeter gelegenen Diphtherieantitoxintiters auf Werte von 0,05 bzw. von 0,5 A.E. im Kubikzentimeter Serum beobachten können.

Ich habe nun versucht, auch bei unseren Fällen 3—4 Wochen nach Beginn der Einwirkung des auf experimentellem Wege gesetzten spezifischen und unspezifischen Reizes eine Erhöhung der Blutantitoxinwerte nachzuweisen, die imstande wäre, den so häufig noch nachträglich zu beobachtenden Umschlag der positiven in die negative Schick-Reaktion zu erklären.

Aus diesem Grunde wurden bei 5 Kindern, deren positive Schick-Proben 48 und 72 Stunden nach der Pferdeseruminjektion unbeeinflußt geblieben waren, welche aber bei einer einige Wochen später vorgenommenen Nachuntersuchung völlig negativen Ausfall der Toxinreaktionen gezeigt hatten (Tab. 6, Nr. 4—8), gleichzeitig auch die Auswertungen des Blutantitoxintiters wiederholt. Hier schienen uns die Verhältnisse

besonders klar zu liegen: Wenn wirklich *nur die Anwesenheit von über dem Grenzwert von $^1/_{30}$ A.E. im Kubikzentimeter liegenden Diphtherieantitoxinmengen im Blutserum* für die Unterdrückung der Schick-Reaktionen verantwortlich zu machen ist, so müßte sich bei einer 3—4 Wochen nach der Seruminjektion angestellten Nachprüfung ein deutlicher Anstieg der vorher weniger als 0,01 A.E. im Kubikzentimeter Serum betragenden Antitoxinwerte nachweisen lassen. Das war nun aber keineswegs der Fall. Trotz Negativwerden der Intracutanreaktionen lagen die Blutantitoxinwerte aller 5 Fälle auch 3—4 Wochen nach der Serumeinspritzung unter $^1/_{100}$ A.E. im Kubikzentimeter (Tab. 10).

Es fanden sich also bei insgesamt 9 untersuchten Kindern zu einem Zeitpunkte, zu welchem die bei denselben angelegten Schick-Proben eindeutig negativ ausgefallen waren, Blutantitoxinwerte von weniger als 0,01 A.E. im Kubikzentimeter Serum. Die in allen Fällen vor Beginn der Versuche bestehende gute Übereinstimmung zwischen Ausfall der Toxinreaktion und Diphtherieantitoxingehalt im Blutserum war unter dem Einfluß der Pferdeseruminjektionen verlorengegangen. Obwohl im Blute nennenswerte Antitoxinmengen fehlten, kam dennoch eine Entgiftung der in der Haut gesetzten, spezifischen Toxinreaktionen zustande.

Der Ausfall dieser Untersuchungen zeigt übrigens recht bemerkenswerte Parallelen zu den von *Bessau* und *Detering* in ihrer Arbeit über spezifische Zellumstimmung mitgeteilten Ergebnissen. *Bessau* und *Detering* haben für den Fall der spezifischen Serumüberempfindlichkeit beim Menschen den Nachweis erbracht, daß bei Sensibilisierung mit kleinen Serumdosen eine spezifische Zellumstimmung entsteht, die sich in der Haut an dem Ausfall der Intracutanreaktionen einwandfrei feststellen läßt, während im Blute spezifische Antikörper nicht gefunden werden können. Bei Sensibilisierung mit größeren und wiederholten Serumgaben gelingt der Antikörpernachweis im Blute nur in jenen Fällen, wo die Überempfindlichkeit besonders hohe Grade erreicht. Die genannten Autoren halten daher das Auftreten der spezifischen Zellumstimmung für den primären Immunitätsvorgang; die Abgabe spezifischer Antikörper an die Blutbahn ist dagegen fakultativ, nicht obligatorisch.

Es erscheint nun nicht ausgeschlossen, daß die bei der spezifischen Serumüberempfindlichkeit gefundenen Gesetzmäßigkeiten auch für die Beeinflußbarkeit der intracutanen Diphtherietoxinreaktion gewisse Geltung besitzen. Vielleicht kommt ein Teil der nach Injektion von gewöhnlichem Pferdeserum erzielbaren Veränderungen im Ausfalle der Schick-Reaktion durch das Auftreten einer spezifischen Zellumstimmung zustande.

Die in dieser Untersuchungsreihe gefundenen Ergebnisse lassen sich kurz folgendermaßen zusammenfassen:

1. Das gewöhnliche Pferdeserum übt trotz den in demselben enthaltenen Spuren von Diphtherieantitoxin keinen merklichen Einfluß auf den Diphtherieantitoxintiter im Blutserum aus. Nach Injektion größerer Mengen von Leerserum kommt es weder kurze Zeit nach der

Einspritzung (48—72 Stunden post injectionem) noch mehrere Wochen nach derselben zu einer meßbaren Erhöhung der Blutantitoxinwerte.

2. Die Beeinflussung der Schick-Reaktion im Sinne einer Abschwächung oder Unterdrückung derselben ist zwar an das Vorhandensein spezifischer Antitoxinreize gebunden, dagegen aber von dem Antikörpergehalt des Blutes nicht unbedingt abhängig. Auch bei Fehlen nennenswerter Antitoxinmengen im Blutserum (weniger als $^1/_{100}$ A.E. im Kubikzentimeter) kann völlige Unterdrückung der Schick-Probe zustande kommen.

II. Die Schick-Reaktion als Maßstab für die Diphtherieempfänglichkeit.

1.

Im Jahre 1912 hat *Schick* die intracutane Diphtherietoxinreaktion beim Menschen als Methode für die Wertbestimmung des spezifischen Schutzkörpergehaltes des menschlichen Blutserums angegeben. Damit wurde erstmalig das Bestehen fester Beziehungen zwischen Diphtherietoxinempfindlichkeit der Haut und Antitoxintiter im Blute aufgedeckt.

Die Schick-Reaktion beruht bekanntlich darauf, daß eine kleine Menge von Diphtherietoxin ($^1/_{50}$ der D. l. m. für ein 250 g schweres Meerschweinchen) in die Haut des zu prüfenden Individuums eingespritzt wird. Besitzt nun nach den Anschauungen *Schicks* das Serum des betreffenden Individuums keine antitoxische Funktion, so kann das eingeführte Toxin seine volle Wirkung entfalten, und es kommt an der Injektionsstelle eine spezifische entzündliche Reaktion zustande, die von *Schick* als „positive" bezeichnet wird. Ist dagegen das Individuum durch die antitoxischen Eigenschaften seines Blutes in genügendem Maße geschützt, so wird das eingespritzte Diphtherietoxin neutralisiert, und die Reaktion fällt negativ aus, mit anderen Worten, es kommen keinerlei Entzündungserscheinungen an der Injektionsstelle zur Ausbildung.

Die Grundlage für die von *Schick* vertretene Lehre bildeten die Ergebnisse experimenteller Untersuchungen am Menschen. *Schick* und seine Mitarbeiter fanden mit großer Regelmäßigkeit bei jenen Kindern, welche Schick-negativ reagierten, einen Diphtherieantitoxingehalt des Blutserums von mehr als $^1/_{30}$—$^1/_{25}$ A.E. im Kubikzentimeter Serum, während die Schick-positiven Individuen durchwegs niedrigere Antitoxinwerte aufwiesen. Sie folgerten daraus, daß zum negativen Ausfall der Diphtherietoxinreaktion eine Antitoxinkonzentration im Blutserum von mindestens 0,03—0,04 A.E. im Kubikzentimeter Serum erforderlich sei. Im Sinne der zuerst von *v. Behring* und später auch von anderen Autoren (*Kleinschmidt* und *Viereck*) vertretenen Anschauung, nach wel-

cher Blutantitoxinmengen von mehr als $^1/_{100}$—$^1/_{20}$ A.E. im Kubikzentimeter vor einer Erkrankung an Diphtherie sicheren Schutz gewähren, wurden die positiven Individuen als empfänglich, die negativ reagierenden dagegen als unempfänglich bezeichnet (*Magyar* und *Schick*, *Michiels* und *Schick*).

Eine größere Reihe von Autoren haben in ihren Nachprüfungen die von *Schick* erhobenen Befunde bestätigt. *Bessemans* und *Potter*, *Geißmar*, *Kolmer* und *Moshage*). Auch zahlreiche klinische Beobachtungen schienen für die Gültigkeit der im Tierversuche gewonnenen Ergebnisse zu sprechen. So konnte vor allem bei Diphtheriehausepidemien in geschlossenen Anstalten die Erfahrung gemacht werden, daß bei gleicher Infektionsmöglichkeit die Schick-positiven Individuen an Diphtherie erkrankten, während die negativen völlig verschont blieben (*Isabolinsky*, *Bogorad* und *Zeitlin*, *Leete*, *Lereboullet* und *Marie*, *Méry*, *Guinon* und *Marie*, *Park*, *Paschen*, *Schick*, *Zingher* u. v. a.).

Im letzten Jahrzehnt haben nun besonders die amerikanischen Forscher (*Park*, *Zingher*) in großem Maßstabe den Versuch unternommen, Diphtheriempfängliche und Unempfängliche mit Hilfe der Schick-Reaktion voneinander zu trennen und sich dieser Unterscheidung bei der Auswahl der für aktive Immunisierungsverfahren in Betracht kommenden Individuen bedient.

Es schien also mit der Einführung der intracutanen Diphtherietoxinreaktion durch *Schick* eine brauchbare Methode gefunden zu sein, um auf einfache Weise und unter Verzicht auf tierexperimentelle Laboratoriumsuntersuchungen über die Diphtherieempfänglichkeit des Menschen gute Aufschlüsse zu bekommen. Den günstigen und zum großen Teil sehr optimistisch gehaltenen Urteilen über die Schick-Reaktion stehen jedoch nicht wenige kritische Stimmen gegenüber, die den praktischen Wert der Intracutanprobe stark in Zweifel ziehen.

Nicht näher soll hier auf *jene* Unstimmigkeiten im Ausfalle der Schick-Probe eingegangen werden, die sich bei Gebrauch nicht entsprechend genau eingestellter Diphtherietoxingemische häufig genug ergeben. Wir sind heute in der Lage, durch Verwendung von nach internationalen Regeln standardisierten Toxinen diese Fehlerquellen in genügendem Maße auszuschalten.

Auch die allergischen, der eigentlichen Toxinreaktion nicht parallel laufenden Hautreaktionen (Pseudoreaktionen), über deren Wesen wir vor allem durch die Arbeiten von *Bessau* und *Schwenke*, *v. Gröer* und *Kassowitz*, *Opitz* genauer unterrichtet sind, können wir heute von den echten, unter dem spezifischen Einfluß des Diphtherietoxins hervorgerufenen Giftwirkungen durch Vornahme entsprechender Kontrolluntersuchungen einwandfrei abgrenzen.

Czerny hält die Schick-Reaktion zwar für geeignet, uns über das Verhalten des Diphtherieantitoxinspiegels im Blute Auskunft zu geben, betont aber gleichzeitig mit Entschiedenheit, daß ihr positiver oder negativer Ausfall nichts für Empfänglichkeit oder Unempfänglichkeit des

Einzelindividuums gegen Diphtherie beweise. Auch *Opitz* spricht die Ansicht aus, daß negativer Ausfall der Schick-Probe nicht ohne weiteres gleichzusetzen sei mit Bestehen eines genügenden Schutzes vor einer Diphtherieerkrankung und verweist auf die Bedeutung der mittels der Intracutanprobe nicht meßbaren, cellulären Diphtherieimmunität des menschlichen Organismus.

In den letzten Jahren hat die Zahl der Autoren, die gegen eine Gleichsetzung der Begriffe: Schick-positiv-empfänglich und Schick-negativ-unempfänglich für Diphtherie Stellung nahmen, bedeutend zugenommen (*Friedberger, Jensen, Kolle, Pockels*). Es wurden vor allem Zweifel darüber laut, ob die intracutane Diphtherietoxinreaktion tatsächlich imstande ist, uns in allen Fällen über den Antitoxingehalt des Blutserums in genügender Weise zu unterrichten. Mehrfach wurden bei Schick-negativen Kindern Blutantitoxinwerte von weniger als $^1/_{100}$ A.E. im Kubikzentimeter Serum gefunden (*Kellogg* und *Stevens, Molteni, Opitz, Pockels, Thiele*).

Allerdings haben schon im Jahre 1924 *Schick, v. Gröer* und *Kassowitz* darauf hingewiesen, daß die Intracutanreaktion unter gewissen Umständen auch bei unter der Grenze von $^1/_{30}$ A.E. im Kubikzentimeter liegenden Blutantitoxinwerten (0,005! A.E.) negativ ausfallen könne. Sie finden also zwischen Ausfall der Toxinprobe und Höhe des Antitoxinspiegels im Blute nicht immer die ursprünglich von *Schick* und seinen Mitarbeitern beschriebenen Gesetzmäßigkeiten, halten aber dennoch an der Auffassung fest, daß negative Schick-Reaktion Immunität gegen Diphtherie zu bedeuten habe.

In neuester Zeit hat *Jensen* auf Grund sehr sorgfältig ausgeführter vergleichender Untersuchungen weitgehende Unstimmigkeiten zwischen Ausfall der Schick-Probe und Diphtherieantitoxingehalt des Blutes aufgedeckt. Bei 2 von 29 Schick-negativen Kindern fand er Antitoxinwerte von unter 0,001 A.E., in 4 weiteren Fällen sogar einen Antitoxintiter von weniger als 0,0005 A.E. im Kubikzentimeter Serum. Auch eigene, gemeinsam mit *Curth* vorgenommene Versuche zeigten gleichsinnige Ergebnisse. Von 25 untersuchten, einwandfrei Schick-negativ reagierenden Kindern hatten 5 Fälle Antitoxinmengen zwischen 0,04 und 0,01 A.E. im Kubikzentimeter Serum. 7 Kinder wiesen Antitoxinwerte von weniger als 0,01 A.E. im Kubikzentimeter auf. In fast der Hälfte der Fälle lag also trotz negativem Ausfall der Toxinreaktion der Diphtherieantitoxinspiegel des Blutserums unter $^1/_{25}$ A.E. im Kubikzentimeter.

Auch die praktische Anwendung der Schick-Reaktion am Krankenbette und für die Bedürfnisse der Diphtherieprophylaxe brachte eine Reihe von Enttäuschungen. Nicht selten ergaben sich zwischen Schickprobe und tatsächlicher Diphtherieempfänglichkeit bedeutende Diffe-

renzen. So mußte insbesondere festgestellt werden, daß auch bei einwandfrei Schick-negativen Individuen typische Diphtherieerkrankungen vorkommen (*Bacchicchetti*, *Haidvogl*, *Rosling*).

Die große Reihe der mit der intracutanen Diphtherietoxinreaktion von *Schick* im günstigen wie auch im ungünstigen Sinne gemachten Erfahrungen ließe sich nach beiden Richtungen hin noch bedeutend vermehren. Wir glauben jedoch, auf die Anführung weiterer experimenteller und klinischer Beobachtungen um so eher verzichten zu können, als deren Wiedergabe keine wesentlich neuen Gesichtspunkte ergeben würde. In der hier gegebenen kurzen Übersicht kam es uns in erster Linie darauf an, darzulegen, wie weit wir von einer einheitlichen Anschauung über den praktischen Wert der Schick-Reaktion für die Beurteilung der Diphtherieempfänglichkeit beim Einzelindividuum noch entfernt sind.

Es unterliegt jedoch gar keinem Zweifel, daß zwischen Ausfall der Intracutanreaktion und Antikörpergehalt des Organismus gewisse deutlich nachweisbare Zusammenhänge bestehen. Dies bezeugen vor allem die folgenden bemerkenswerten Beobachtungen, welche bis heute unwidersprochen geblieben sind:

1. Die überwiegende Mehrzahl der Diphtheriekranken zeigt in den ersten Tagen der Erkrankung *vor Beginn der spezifischen Heilserumbehandlung* positive Schick-Reaktion.

2. Es gelingt mit größter Regelmäßigkeit, den positiven Ausfall der Toxinreaktion durch Injektion entsprechender Dosen von antitoxischem Diphtherieheilserum zu unterdrücken. Diese erstmalig von *Schick*, *Kassowitz* und *Busacchi* gemachten Feststellungen konnten später vielfach bestätigt werden.

3. Bei positivem Ausfall der Schick-Probe beträgt der Antitoxintiter im Blutserum der betreffenden Individuen fast ausschließlich weniger als $^1/_{30}$ A.E. im Kubikzentimeter. Positive Schick-Reaktion ist also gleichbedeutend mit Fehlen nennenswerter Diphtherieantitoxinmengen im Blute.

Es muß aber schon an dieser Stelle betont werden, daß in ganz vereinzelten Fällen auch bei Vorhandensein hoher Blutantitoxinwerte positiver Ausfall der Intracutanprobe beobachtet worden ist (*Kassowitz*, *Thiele*). So konnte *Kassowitz* feststellen, daß bestimmte Individuen, deren Schick-Reaktionen unmittelbar nach einer Injektion mittlerer Heilserumdosen negativ geworden waren, bereits zu einem Zeitpunkte wieder Schick-positiv reagierten, zu welchem sich noch ziemlich beträchtliche Mengen von Diphtherieantitoxin in ihrem Blute nachweisen ließen. Diese, wenn auch nur selten zu erhebenden Befunde scheinen uns zum näheren Verständnis der Beziehungen zwischen Diphtherietoxinreaktion und Schutzkörpergehalt aus mehr als einem Grunde von großem Werte

zu sein. Auf diese Frage soll später noch in ausführlicher Weise eingegangen werden.

Ich habe nun versucht, nach unseren heutigen Kenntnissen die zwischen Ausfall der Schick-Reaktion und Verhalten des Diphtherieantitoxintiters des Blutserums bestehenden Wechselbeziehungen in möglichst anschaulicher Form darzustellen (Tab. 12):

ad 1. *Hoher Diphtherieantikörpergehalt des Blutserums (Antitoxintiter 0,03 A.E. im Kubikzentimeter) bedingt in allen Fällen negativen Ausfall der Schick-Reaktion bei dem betreffenden Individuum.* „Für den Menschen hat bisher niemand behauptet, daß bei hohem Antitoxingehalt des Blutes die Schick-Probe positiv sein könnte" (*Bessau*).

Tabelle 12. Schick-Reaktion und Antitoxintiter des Blutserums.

1.	Diphtherie-antitoxintiter: > 0,03 A.E. im ccm	→	Schick-Reaktion: θ
2.	Schick-Reaktion: θ	→	Diphtherie-antitoxintiter: > 0,03 oder < 0,03
3.	Diphtherie-antitoxintiter: < 0,03	→	Schick-Reaktion: positiv oder θ
4.	Schick-Reaktion: positiv	→	Diphtherie-antitoxintiter: < 0,03

ad 2. *Bei negativem Ausfall der Intracutanprobe finden sich keineswegs immer Diphtherieantitoxinwerte von mehr als 0,03 A.E. im Kubikzentimeter Serum. In einem gewissen Prozentsatz der Fälle liegt der Blutantitoxintiter unter dieser Grenze und kann sogar wesentlich weniger als 0,01 A.E. im Kubikzentimeter betragen* (*Curth* und *Lorenz, Jensen, Kellogg* und *Stevens, Molteni, Opitz, Pockels, Thiele*).

ad 3. *Bei Diphtherieantitoxinwerten von weniger als 0,03 A.E. im Kubikzentimeter Blutserum kann die Schick-Probe sowohl positiv als auch negativ ausfallen.* Positiver Ausfall ist die häufigere Erscheinung.

ad 4. *Positive Schick-Reaktion kommt nur bei Fehlen nennenswerter Antitoxinmengen im Blutserum zustande.* Die Antitoxinwerte liegen hier stets unter der Grenze von 0,03 A.E. im Kubikzentimeter Serum (*Curth* und *Lorenz*, *Jensen*, *Michiels* und *Schick*, *Schick*, *v. Gröer* und *Kassowitz*).

Es bestehen also, wie aus Tab. 12 klar hervorgeht, *nur* in den beiden unter Punkt 1 und 4 beschriebenen Sonderfällen streng gesetzmäßige und eindeutige Zusammenhänge zwischen Ausfall der Diphtherietoxinprobe und Antitoxinspiegel des Blutserums. In allen übrigen Fällen (Tab. 12, Nr. 2 u. 3) *kann zwar*, *muß aber keine Übereinstimmung* vorhanden sein.

2.

Von welchen Faktoren ist nun der positive oder negative Ausfall der intracutanen Diphtherietoxinreaktion in erster Linie abhängig? Es herrscht heute Übereinstimmung darüber, daß die Entgiftung der mit der Schick-Reaktion in den Organismus eingebrachten Diphtherietoxinmengen einen streng spezifischen Vorgang darstellt, zu dessen Ablauf das Vorhandensein von Diphtherieantitoxin, wenn auch nur spurenweise, unbedingt erforderlich ist. Dennoch besteht die von *Schick* und seinen Mitarbeitern aufgestellte Lehre von den theoretischen Grundlagen und dem praktischen Wert der Intracutanprobe nur teilweise zu Recht. Vor allem sind uns die genannten Autoren für die Behauptung, daß einzig und allein die Höhe des Diphtherieantitoxintiters im Blutserum für den Ausfall der Schick-Probe maßgebend sei, die endgültigen Beweise schuldig geblieben.

Die Ergebnisse meiner experimentellen Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit der Schick-Reaktion und des Diphtherieantitoxintiters im Blute, welche im ersten Teil dieser Arbeit ausführlich dargestellt worden sind, waren weiterhin dazu angetan, die Zweifel an dem überragenden Einfluß der in der Blutbahn kreisenden Diphtherieschutzkörper auf den Ablauf der Toxinreaktion noch zu verstärken. Konnte doch darin eindeutig nachgewiesen werden, daß nach Injektion von gewöhnlichem Pferdeserum, dem nur kleinste Dosen von Diphtherieantitoxin beigemengt waren, die vorher positive Schick-Probe *auch dann negativ ausfiel*, wenn die Blutantitoxinwerte unter der Grenze von 0,01 A.E. im Kubikzentimeter Serum verblieben.

Nach genauer Berücksichtigung der einschlägigen Literatur mit ihren zum Teil recht widersprechenden Angaben, vor allem aber auf Grund meiner eigenen Versuche gelangte ich nun zu einer neuartigen Auffassung über das Zustandekommen der positiven und der negativen Diphtherietoxinreaktion, welche von der Lehre *Schicks* in einigen Punkten wesentlich abweicht:

Zwischen dem Ausfall der Schick-Reaktion und der Höhe des Diphtherieantitoxinspiegels im Blutserum besteht kein direktes Abhängigkeitsverhältnis. Die Entgiftung des in die Haut eingespritzten Diphtherietoxins ist lediglich an das Vorhandensein von Diphtherieantitoxin in den Geweben gebunden. Auch bei Fehlen nennenswerter Blutantitoxinmengen kann es zu völliger Unterdrückung der spezifischen Toxinreaktion kommen, wenn nur die Haut entsprechende Mengen von Antitoxin enthält. *Die Schick-Probe gibt uns also einzig und allein über den jeweiligen Antikörpergehalt in der Haut des zu prüfenden Individuums sichere Aufschlüsse. Zusammenhänge zwischen Toxinreaktion und Blutantitoxintiter finden sich nur insoweit, als Schutzkörpergehalt der Gewebe und des Blutserums parallel laufen.*

Wenn wir der Bewertung der Schick-Reaktion die eben wiedergegebenen Gesichtspunkte zugrunde legen, sind wir durchaus in der Lage, die zahlreichen und von verschiedenen Autoren mitgeteilten Unstimmigkeiten zwischen Ausfall der Toxinprobe und Auswertung des Diphtherieantitoxinspiegels im Blute zu verstehen und auf befriedigende Weise zu erklären. Der größeren Anschaulichkeit wegen sollen dabei die positive und die negative Schick-Reaktion gesondert besprochen werden.

Positive Schick-Reaktion.

Der positive Ausfall der Intracutanreaktion sagt uns mit großer Regelmäßigkeit, daß im Blute der untersuchten Individuen geringere Antitoxinmengen kreisen, als zum Schutze gegen eine Diphtherieerkrankung unbedingt erforderlich sind. In der überwiegenden Mehrzahl, ja nach neueren, mit standardisiertem Schick-Toxin ausgeführten Untersuchungen in 100% der Fälle liegen die Blutantitoxinwerte unter der Grenze von 0,03 A.E. im Kubikzentimeter Serum (*Bessemans* und *Potter*, *Curth* und *Lorenz*, *Jensen*, *Kellogg* und *Stevens*, *Kolmer* und *Moshage*, *Michiels* und *Schick*, *Schick*, *v. Gröer* und *Kassowitz*, *Series of League of Nations Publications*).

Die positive Schick-Reaktion ist also ohne Zweifel imstande, uns über den Diphtherieantitoxingehalt des Blutes genügende Auskunft zu geben. Diese Tatsache steht nun aber keineswegs in Widerspruch mit der von uns vertretenen Auffassung, daß zwischen Intracutanprobe und Blutantitoxinspiegel keine direkten Beziehungen bestünden, und der positive oder negative Ausfall derselben lediglich vom Schutzkörpergehalt der Gewebe (Haut) abhängig sei. Wir müssen uns nämlich vor Augen halten, daß bei den Schick-positiv reagierenden Individuen in der Regel nicht nur im Blute, sondern auch in der Haut meßbare Mengen von Diphtherieantitoxin vollständig fehlen (*Bogendörfer*). Gerade dieser letztere Umstand ist aber für den positiven Ausfall der Schick-Reaktion

von entscheidender Bedeutung, wie aus den Untersuchungen von *Kassowitz* und *Freud* hervorgeht.

Im Jahre 1924 hat *Kassowitz* über experimentelle Untersuchungen berichtet, in welchen die Verteilung des Diphtherieschutzkörpers zwischen Gewebe und Blutserum näher erforscht werden sollte. Er untersuchte bei einer größeren Zahl von Fällen unmittelbar und längere Zeit nach einer vorausgegangenen Injektion von Diphtherieheilserum den Antitoxingehalt des Blutserums und des blutfreien Preßsaftes von exstirpiertem Tonsillengewebe. Bei allen untersuchten Individuen wurden außerdem mehrfache Schick-Reaktionen angestellt. *Kassowitz* konnte nun feststellen, daß nach Injektion größerer Mengen von antitoxischem Heilserum der Antikörpergehalt des Tonsillenpreßsaftes fast ebenso rasch und in demselben Maße anstieg, wie der Diphtherieantitoxintiter des Blutserums. Gleichzeitig wurden auch die kurz nach der Seruminjektion angelegten Toxinproben negativ. In einigen Fällen kam es jedoch schon wenige Tage nach der Heilserumgabe zu auffallendem Antitoxinmangel im Gewebe, während das Blut seinen hohen Antikörpergehalt nur langsam verlor. Die gleichen Verhältnisse ergaben sich auch bei Nachprüfungen am Meerschweinchen (*Freud*). *Kassowitz* konnte nun weiterhin die bemerkenswerte Beobachtung machen, daß mit dem Verschwinden der Schutzkörper aus den Geweben trotz relativ hohem Antitoxingehalt des Blutes die Schick-Probe wieder einwandfrei positiv ausfiel. Auf Grund seiner Befunde stellte er die Behauptung auf, daß Ausfall der Schick-Reaktion und Antitoxintiter des Blutserums keineswegs immer parallel gehen müssen. Dagegen bestehen enge Beziehungen zwischen Toxinprobe und Antikörpergehalt der blutfreien Gewebepreßsäfte.

Übrigens hatten schon 10 Jahre früher *Schick*, *Kassowitz* und *Busacchi* bei ihren experimentellen Heilversuchen am Menschen ähnliche Unstimmigkeiten zwischen Schick-Reaktion und Blutantitoxingehalt feststellen müssen. Bei einzelnen, vorher Schick-positiven Kindern kam es nach Injektion von Diphtherieheilserum (100—500 I.E. pro Kilogramm Körpergewicht) trotz raschem Anstieg der Antitoxinkonzentration im Blutserum erst zur Unterdrückung der 48 und 72 Stunden post injectionem ausgeführten Hautreaktionen, wogegen die zu früheren Zeitpunkten angestellten Intracutanproben vollkommen unbeeinflußt blieben.

Die von *Schick*, *Kassowitz* und *Busacchi* sowie von *Kassowitz* und *Freud* mitgeteilten Beobachtungen stellen gleichermaßen Sonderfälle dar, bei denen der gewöhnlich kurze Zeit nach einer Heilseruminjektion eintretende Ausgleich zwischen Antikörpergehalt des Blutes und der Gewebe noch nicht vollendet, bzw. durch Verlust des Gewebeantitoxins wieder gestört worden war. Dadurch scheinen sie uns besondere

Beweiskraft zu besitzen. Geht doch aus ihnen deutlich hervor, daß die Schick-Reaktion bei positivem Ausfall nur insoweit über den Diphtherie-Antitoxintiter des Blutserums Aufschluß zu geben vermag, als Antikörpergehalt der Gewebe und des Blutes ein gleichsinniges Verhalten zeigen. Bei allen Unstimmigkeiten zwischen diesen beiden Faktoren tritt jedoch die Tatsache in Erscheinung, daß der Ausfall der Toxinreaktion nur vom jeweiligen Immunitätszustande der Gewebe abhängt.

Positiver Ausfall der Schick-Reaktion zeigt uns also in erster Linie an, daß im Gewebe selbst keine spezifischen Schutzstoffe gegen Diphtherie vorhanden sind. Daß er gleichzeitig imstande ist, uns über den Diphtherieantitoxintiter im Blute zu unterrichten, ist eine Tatsache sekundärer Natur, die auf dem unter normalen Verhältnissen bestehenden Parallelismus zwischen Antitoxinmangel der Gewebe und des Blutes beruht.

Negative Schick-Reaktion.

Was bedeutet nun die negative Schick-Reaktion? Wenn unsere Annahme zu Recht besteht, daß der Ausfall der Diphtherietoxinreaktion lediglich vom Schutzkörpergehalt der Haut, nicht aber von der Höhe des Diphtherieantitoxintiters im Blutserum abhängig ist, so muß sie sich auch für die negative Toxinprobe beweisen lassen. Diesen Beweis glauben wir tatsächlich erbringen zu können. Es ließ sich nachweisen, daß bei vorher Schick-positiven Individuen unter der Einwirkung kleinster injizierter Antitoxindosen in Verbindung mit der unspezifischen Reizwirkung artfremden Pferdeserums völlige Entgiftung der intracutanen Diphtherietoxinreaktion zustande kommen kann. Die Unterdrückung der in der menschlichen Haut sich abspielenden, spezifischen Entzündungsvorgänge war von der Höhe des Diphtherieantitoxintiters im Blutserum völlig unabhängig. In allen untersuchten Fällen fehlten überhaupt meßbare Mengen von Diptherieantitoxin im Blute.

Über ähnliche Beobachtungen hat auch *Molteni* berichtet. Bei einer größeren Anzahl Schick-positiv reagierender Individuen gelang es ihm, durch in bestimmten Abständen vorgenommene Wiederholung der Schick-Reaktionen den positiven Ausfall der Hautprobe zu unterdrücken. Trotz Negativwerden der Reaktionen war im Blute kein Antitoxin nachweisbar.

Im Gegensatz zu den bei der positiven Schick-Reaktion besprochenen Verhältnissen kommen für den negativen Ausfall dieser Reaktion grundsätzlich folgende 2 Möglichkeiten in Betracht:

1. Gewebe *und* Blutserum verfügen gleichermaßen über genügende Mengen von Diphtherieantitoxin. Diesen Zustand finden wir vor allem bei der natürlichen, antitoxischen Diphtherieimmunität wie auch nach

Injektionen größerer Dosen von antitoxischem Heilserum (*echte* aktive oder passive antitoxische Immunität).

2. Das Blut enthält keinerlei Schutzstoffe gegen Diphtherie, während in den Geweben genügend große Antikörpermengen vorhanden sind, um das mit der Intracutanreaktion in den Körper eingebrachte Toxin vollkommen zu entgiften (*scheinbare* antitoxische Diphtherieimmunität).

Der negative Ausfall der Schick-Reaktion weist mit großer Sicherheit darauf hin, daß in der Haut der geprüften Individuen genügende Diphtherieantitoxinmengen vorhanden sind, um die einer Schick-Dosis entsprechende Toxinmenge ($^1/_{50}$ D. l. m.) völlig zu entgiften. Dagegen ist er nicht imstande, über den Antitoxingehalt des Blutserums einwandfreie Aufschlüsse zu geben.

In der eben wiedergegebenen Darstellung habe ich den Versuch unternommen, die immunbiologischen Ursachen für den positiven oder negativen Ausfall der Schick-Reaktion aufzudecken. Vor allem wurde auf die zum Teil recht bedeutenden Unstimmigkeiten zwischen Ausfall der Toxinprobe und Auswertung des Diphtherieantitoxintiters im Blutserum mehrfach hingewiesen.

Damit allein ist jedoch noch nichts bewiesen für den praktischen Wert oder Unwert der Schick-Probe bei der Beurteilung der Diphtherieempfänglichkeit des Menschen. Wohl ist heute noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden, wieweit neben der spezifischen antitoxischen Diphtherieimmunität noch andere Faktoren (lokale Resistenz der Gewebe, allgemeine humorale und celluläre Immunität) beim Schutze vor der Diphtherieerkrankung eine entscheidende Rolle spielen. Ausgedehnte klinische und experimentelle Erfahrungen sprechen aber mit großer Wahrscheinlichkeit dafür, daß hoher Antitoxingehalt des Blutes und der Gewebe genügenden Schutz verleiht, Fehlen von Antitoxin dagegen das Zustandekommen der Infektion in hohem Maße begünstigt. Wir müssen also von der Schick-Reaktion in erster Linie verlangen, daß sie uns über das Fehlen oder Vorhandensein der zum Diphtherieschutze unbedingt nötigen Antitoxinmengen im Organismus einwandfrei unterrichtet. Nur dann wird sie imstande sein, den Bedürfnissen der täglichen Praxis, besonders aber der Diphtherieprophylaxe, wirklich zu genügen.

Der positiven Schick-Reaktion kommt tatsächlich jene praktische Bedeutung zu, die ihr von *Schick* und einer großen Reihe anderer Autoren zugeschrieben worden ist. Sie zeigt an, daß das betreffende Individuum weder im Gewebe noch im Blute größere Mengen von Diphtherieantitoxin besitzt, also einer Diphtherieinfektion gegenüber schutzlos ist.

Völlig anders ist dagegen der negative Ausfall der intracutanen Diphtherietoxinreaktion zu beurteilen. Auch wenn man im Sinne *Bessaus* annimmt, daß nicht der Antikörpergehalt des Blutes, sondern allein die Toxinunempfindlichkeit der Gewebe den grundsätzlichen Ausdruck der Diphtherieimmunität darstelle, erheben sich ernste Zweifel an der Zuverlässigkeit der mittels dieser Methode erhaltenen Resultate. Die negative Schick-Reaktion sagt uns zwar, daß im Gewebe spezifische Schutzstoffe vorhanden sind; über die Menge dieser Antikörper, *insbesondere aber darüber, ob dieselben zum Schutze gegen eine Diphtherieerkrankung ausreichend sind oder eben nur genügen, um die mit der Hautreaktion in den Körper eingespritzte Diphtherietoxinmenge zu entgiften*, erhalten wir keine genauen Angaben.

In diesem Sinne sprechen auch unsere schon früher mitgeteilten klinischen Beobachtungen. 2 anfangs Schick-positiv reagierende Kinder, deren Toxinproben nach Injektion von gewöhnlichem Pferdeserum einwandfrei negativ geworden waren, erkrankten trotz negativem Ausfall der Intracutanreaktionen an typischer Diphtherie.

Durch die notwendigen, bedeutenden Einschränkungen bei der Bewertung des negativen Ausfalls der Schick-Reaktion verliert dieselbe wesentlich an praktischer Bedeutung. So aufschlußreich und bemerkenswert die von *Schick* und seinen Mitarbeitern gefundenen Zusammenhänge zwischen Giftempfindlichkeit der Haut und Schutzkörpergehalt des Blutes auch sein mögen, so ist man doch heute keineswegs in der Lage, mit Hilfe der Toxinprobe empfängliche und unempfängliche Individuen voneinander trennen zu können. Vor allem ist die Schick-Probe wegen ihrer großen Beeinflußbarkeit schon durch minimale, spezifische Reize als Maßstab für den Erfolg oder Mißerfolg unserer aktiven Immunisierungsmaßnahmen völlig ungeeignet.

Es muß die Aufgabe weiterer experimenteller und klinischer Forschungen sein, den Ausfall der intracutanen Diphtherietoxinreaktion von dem Einfluß kleinster, zum Schutze gegen eine Diphtherieerkrankung *in keiner Weise* ausreichender Antitoxinmengen unabhängig zu machen. Erst dann wird sie bei der Beurteilung der antitoxischen Diphtherieimmunität des Menschen eine entscheidende Rolle spielen.

Literaturverzeichnis.

Abel, R., Über die Schutzkraft des Blutserums von Diphtheriekonvaleszenten und gesunden Individuen gegen tödliche Dosen von Diphtheriebacillenkulturen und Diphtheriebacillengift bei Meerschweinchen. Dtsch. med. Wschr. **1894**, Nr 48, 899 u. Nr 50, 936. — *Bacchicchetti, A.*, Contributo alla conoszenza della applicabilità della reazione di Schick in pratica pediatrica. Boll. Clin. **39**, 362—366 (1922). — *v. Behring, E.*, Gesammelte Abhandlungen. Leipzig 1893 — Zur Behandlung der Diphtherie mit Diphtherieheilserum. Dtsch. med. Wschr. **1893**, Nr 19 — Indika-

tionen und Kontraindikationen für das neue Diphtherieschutzmittel Toxin-Antitoxin. Z. Kinderheilk. **1914**, 298 — Gesammelte Abhandlungen. Neue Folge. Bonn 1915. — *Berghaus, W.*, Über die Beziehungen des Antitoxingehaltes des Diphtherieheilserums zu seinem Heilwerte. Zbl. Bakter. **48**, H. 4 (1909). — *Bessau, G.*, Diskussionsvotum, 42. Tag. Dtsch. Ges. Kinderheilk., Dresden 1931. — *Bessau, G.*, u. *C. Detering*, Über spezifische Zellumstimmung. Zbl. Bakter. I Orig. **106**, 11—20 (1928). — *Bessau, G.*, u. *J. Schwenke*, Über die lokale Diphtheriebouillonreaktion beim Menschen. Mschr. Kinderheilk. **13**, 397 (1916). — *Bessemans, A.*, u. *Fr. de Potter*, Valeur comparée des épreuves de Schick, de Kellogg et de fixation du complément pour l'appréciation de l'immunité antidiphthérique. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1231—1233 (1928). — *Beyer, K.*, Antitoxinuntersuchungen bei Diphtheriekranken, die mit Heilserum behandelt wurden. Dtsch. med. Wschr. **1912**, Nr 50, 2353. — *Bingel, A.*, Über Behandlung der Diphtherie mit gewöhnlichem Pferdeserum. Dtsch. Arch. klin. Med. **125**, H. 4—6, 284 — Über Behandlung der Diphtherie mit gewöhnlichem Pferdeserum. Leipzig: F. C. W. Vogel 1918. — *Bogendörfer, L.*, Untersuchungen über den Antikörpergehalt der Haut. Zbl. Path., Sonderband zu **33**, 198—206 (1923). — *Bonhoff, H.*, Zur Behandlung der Diphtherie mit gewöhnlichem Pferdeserum. Dtsch. med. Wschr. **1918**, Nr 42. — *Brückner*, Die Behandlung der Diphtherie nach Bingel. Vortrag gehalten in der Ges. f. Natur- u. Heilk., Dresden 1919. — *Calhoun, H.*, Effect of injection of nonspecific protein on diphtheria virulence tests in guinea-pigs. Amer. J. Dis. Childr. **21**, 107 (1921). — *Curth, A.*, u. *E. Lorenz*, Der Einfluß kleiner Diphtherietoxinmengen auf Schick-Reaktion und Antitoxingehalt des Blutserums. Z. Kinderheilk. **54**, 38 bis 48, (1932). — *Czerny, A.*, Die Serumbehandlung der Diphtherie. Berl. klin. Wschr. **1918**, Nr 48 — Über die cutane Diphtherietoxinreaktion. Med. Klin. **1922**, H. 19, 587. — *Deicher, H.*, u. *F. Agulnik*, Über gehäuftes Auftreten ungewöhnlich bösartiger Diphtherie. Dtsch. med. Wschr. **1927**, Nr 20, 825. — *Dorn, K.*, Vortrag gehalten in den Verein. ärztl. Ges. zu Berlin 1918. — *Ehrlich, P.*, Wertbestimmung des Diphtherieserums. Jena 1897. — *Feer, E.*, Zur Behandlung der Diphtherie mit gewöhnlichem Pferdeserum. Münch. med. Wschr. **1919**, Nr 13, 343. — *Feldmann, H.*, Erfahrungen und Beobachtungen an diphtheriekranken Kindern. Mschr. Kinderheilk. **19**, Nr 6 (1921). — *Freud, P.*, Die Verteilung des Diphtherieschutzkörpers zwischen Gewebe und Blutserum bei aktiver und passiver Immunität. II. Mitt. Z. exper. Med. **42**, 400—404 (1924). — *Friedberger, R.*, Über Verhütung der Überempfindlichkeitserscheinungen bei parenteraler Zufuhr artfremden Eiweißes. Münch. med. Wschr. **1918**, Nr 48, 1338 — Hat das normale Pferdeserum einen Einfluß auf die experimentelle Infektion des Meerschweinchens mit Diphtheriebacillen? Berl. klin. Wschr. **1919**, Nr. 7 — Zur Frage der Heilwirkung des antitoxischen Diphtherieserums. Med. Klin. **1928**, Nr 20, 743 u. Nr 21, 784 — Die theoretischen Grundlagen und „Erfolge" der Diphtherieschutzimpfung. Dtsch. med. Wschr. **1930**, 341—344 u. 389—393. — *Geissmar, J.*, Zur Beurteilung der Schickschen Intracutanreaktion auf Diphtherieantitoxin. Arch. Kinderheilk. **72**, H. 3, 194—204 (1923). — *v. Gröer, F.*, Zur Frage der Bedeutung aspezifischer ergotroper Wirkungen des Serums bei der Heilserumtherapie der Diphtherie. Z. exper. Med. **7**, 171 (1919). — *v. Gröer, F.*, u. *K. Kassowitz*, Studien über die normale Diphtherieimmunität des Menschen. V. Z. Immun.forsch. **28**, 327—367 (1919). — *Haidvogl, M.*, Diphtheriekrankheit bei aktiver Immunität. Münch. med. Wschr. **1926**, 358. — *Herzfeld, E.*, Über die Behandlung der Diphtherie mit Pferdeserum. Münch. med. Wschr. **1919**, Nr 34, 954. — *Hottinger, A.*, Unsere Erfahrungen bei toxischer Diphtherie. Schweiz. med. Wschr. **1931**, Nr 1 — Dtsch. Ges. Kinderheilk. Dresden 1931 — Über die maligne, sog. toxische Diphtherie. Beihefte zum Jb. Kinderheilk. **1932**, H. 31. — *Hottinger, A.*, u. *E. Lorenz*, Schick-Reaktion und Serumwirkung.

Klin. Wschr. **1931**, Nr 51, 2351 — Über den Einfluß normalen antitoxinfreien Pferdeserums auf die Diphtherietoxinreaktion von Schick. Z. exper. Med. **82**, H. 5/6, 719 (1932). — *Isabolinsky, M., N. Bogorad* u. *A. Zeitlin*, Zur Frage der Schick-Reaktion und aktiven Immunisierung bei Diphtherie. Z. Immun.forsch. **44**, H. 1, 67 (1925). — *Jacobssohn, E.*, Über die Bedeutung der Serummenge bei der antitoxischen Behandlung der Diphtherie. Mschr. Kinderheilk. **46**, 321 (1930). — *Jensen, C.*, Rapport entre la réaction de Schick et le taux d'antitoxine dans le sang. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 539 (1931) — Réaction de Schick et taux d'antitoxine chez des enfants vaccinés par une injection unique d'anatoxine diphthérique purifiée et concentrée. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 543 (1931) — Sur l'importance de la réaction de Schick positive chez des enfants non immunisés et des enfants immunisés avec l'anatoxine diphthérique. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 552 (1931) — Sur l'importance des la réaction de Schick negative chez des enfants non immunisés et des enfants immunisés avec l'anatoxine diphthérique. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 555 (1931) — Über die Bedeutung der positiven und negativen Schickschen Reaktion bei nichtimmunisierten und mit Anatoxin immunisierten Kindern. Dtsch. Ges. Kinderheilk., Dresden 1931. — *Johannessen, A.*, Über Injektionen mit antidiphtherischem Serum und reinem Pferdeserum bei nicht diphtheriekranken Individuen. Dtsch. med. Wschr. **1895**, Nr 51, 855. — *Karasawa, M.*, u. *B. Schick*, Quantitative Bestimmungen des Resorptionsverlaufes subcutan eingeführten Diphtherieheilserums mittels intracutaner Methodik. Z. Kinderheilk. **1**, 62 (1911). — *Karger, P.*, Zur Behandlung der Diphtherie mit antitoxinfreiem Pferdeserum. Dtsch. med. Wschr. **1919**, Nr 22. — *Kassowitz, K.*, Die Verteilung des Diphtherieschutzkörpers zwischen Gewebe und Blutserum bei aktiver und passiver Immunität. I. Mitt. Z. exper. Med. **41**, 160 (1924). — *Kastenmeyer, W.*, Über den Einfluß normalen, antitoxinfreien Pferdeserums auf die experimentell erzeugte Diphtherieinfektion und -intoxikation des Meerschweinchens. Arch. Kinderheilk. **67**, H. 5/6, 365—395. — *Kellogg, W. H.*, u. *I. M. Stevens*, Some observations regarding diphtheria immunity. J. amer. med. Assoc. **89**, 273 (1927). — *Kleinschmidt, H.*, Zur spezifischen Therapie und Prophylaxe der Diphtherie. Jb. Kinderheilk. **86**, H. 4. — *Kleinschmidt, H.*, u. *Viereck*, Vierte Mitteilung über Behrings Diphtherievaccin. Dtsch. med. Wschr. **1913**, Nr 41, 1977. — *Klotz, M.*, Behandlung der Diphtherie nach Behring oder Bingel? Berl. klin. Wschr. **1919**, Nr 42. — *Kolle, Prigge* u. *W. Fischer*, Untersuchungen über die Prüfung und Wertbestimmung der Diphtherie-Formolimpfstoffe im Tierversuch mit Hilfe eines Standardimpfstoffes. Med. Klin. **1932**, H. 2, 41—44. — *Kolle, W.*, u. *H. Schloßberger*, Zur Frage der Heilwirkung des Diphtherieserums. Med. Klin. **1919**, Nr 1, 4 u. 23. — *Kolmer* u. *E. L. Moshage*, The Schick toxin reaction for immunity in diphtheria. Amer. J. Dis. Childr. **9**, 189—204 (1915). — *Kovács, N.*, Zur Frage des Schick-Toxins. Med. Klin. **1930**, Nr 47, 1734—1735. — *Kraus, R.*, Über Beziehungen des Antitoxingehaltes antitoxischer Sera zu deren Heilwert. Wien. klin. Wschr. **1908**, Nr 28. — *Kraus, R.*, u. *St. Baecher*, Über Beziehungen des Antitoxingehaltes des Diphtherieheilserums zu dessen Heilwert. Dtsch. med. Wschr. **1913**, Nr 23. — *Kraus, R.*, u. *J. Schwoner*, Beziehungen des Antitoxingehaltes des Diphtherieserums zu dessen Heilwert. Z. Immun.forsch. **2**, H. 6 (1909). — *Kraus, R.*, u. *A. Sordelli*, Experimentelles zur Frage der Heilwirkung des normalen Pferdeserums bei der Diphtherie. Z. Immun.forsch. **31**, H. 2, 107 (1921). — *Leete, H. M.*, The Schick reaction for the determination of susceptibility to diphtheria. Lancet **198**, 192—194 (1920). — *Lereboullet, P.*, u. *P. L. Marie*, Réaction de Schick et prophylaxie de la diphthérie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **37**, 460 (1921). — *Löffler, F.*, Untersuchungen über die Bedeutung der Mikroorganismen für die Entstehung der Diphtherie beim Menschen, bei der Taube und beim Kalbe. Mitt. ksl. Gesdh.amt **2** (1884). —

Madsen, Th., Grundlagen und Fortschritte der Antitoxintherapie. Vortrag gehalten in der Berl. Med. Ges. Ref. Klin. Wschr. **1924**, 1148 — Antitoxinbildung und Antitoxintherapie. Med. Klin. **1924**, Nr 29, 1001—1002. — *Magyar, F.*, u. *B. Schick*, Versuche mit intracutaner Injektion von Diphtherietoxin beim Menschen. Dtsch. Ges. Kinderheilk. Münster **1912**. — *Marx, E.*, Experimentelle Untersuchungen über die Beziehung zwischen dem Gehalt an Immunitätseinheiten und dem schützenden und heilenden Wert der Diphtherieheilsera. Z. Hyg. **38**, 372—385 (1901) — Festschrift für Paul Ehrlich. Jena 1914. — *Méry, H., G. Guinon* u. *P. L. Marie*, La réaction de Schick dans la prophylaxie de la diphthérie. Rev. internat. Méd. et de Chir. **32**, 67 (1921). — *Meyer, H.*, Über die Behandlung der Diphtherie mit normalem Pferdeserum. Dtsch. med. Wschr. **1920**, Nr 38. — *Meyer, S.*, Experimentelle Studien über den Einfluß antitoxischen und normalen Pferdeserums auf die Infektion des Meerschweinchens mit lebenden Diphtheriebacillen, mit Mischkulturen von Diphtheriebacillen und Streptokokken, sowie auf die Vergiftung mit reinem Diphtherietoxin. Münch. med. Wschr. **1919**, Nr 31, 873. — *Michiels, J.*, u. *B. Schick*, Die Intracutanreaktion des Menschen auf Diphtherietoxininjektion als Ausdruck des Schutzkörpergehaltes seines Serums. Festschrift für Kassowitz. **1912**, 232—236 — Über die Wertbestimmung des Schutzkörpergehaltes menschlichen Serums durch intracutane Injektion von Diphtherietoxin beim Menschen. Z. Kinderheilk. **5**, 349—354 (1912). — *Molteni, P.*, Ricerche sperimentali sul valore immunizzante della reazione di Schick. Boll. Ist. sieroter. milan. **9**, 687—697 (1930). — *Morgenroth, H.*, u. *R. Levy*, Über die Resorption des Diphtherieantitoxins. Z. Hyg. **70** (1912). — *Opitz, H.*, Antitoxinbestimmung bei Diphtheriekranken vor und nach Heilseruminjektionen, mit besonderer Berücksichtigung einiger Fälle mit relativ hohem Antikörpertiter. Dtsch. med. Wschr. **1915**, Nr 31, 914—915 — Zur Frage der paradoxen Diphtheriebouillonreaktion im Kindesalter. Jb. Kinderheilk. **94**, 258 (1921) — Die intracutane Diphtherietoxinreaktion nach Schick. Klin. Wschr. **1924**, Nr 46, 2081—2084 — Ist die intracutane Diphtherietoxinreaktion nach Schick ein brauchbarer Maßstab für den Wert einer Immunisierungsmethode gegen Diphtherie? Klin. Wschr. **1927**, Nr 36, 1701—1703. — *Park, W. H.*, The Schick reaction and its practical applications. Arch. of Pediatr. **36**, 305 (1919) — Does a negative Schick test indicate present and future security from diphtheria? Arch. of Pediatr. **38**, 329 (1921). — *Paschen, E.*, Über Versuche mit parenteralen Milchinjektionen zur Entkeimung der Keimträger bei Diphtherie. Vortrag gehalten im Ärztl. Ver. Hamburg 1917. Ref. Dtsch. med. Wschr. **1918**, Nr 13, 367. — *Pockels, W.*, Zur Kritik der heute meist verwandten aktiven Immunisierungsmethoden gegen Diphtherie. Dtsch. med. Wschr. **1929** 564 — Untersuchungen über die percutane Anwendung von Diphtherieschutzimpfstoffen. Dtsch. med. Wschr. **1931**, 1017—1018. — *Rolly, F.*, Über die Nutzanwendung der neuen Forschungsergebnisse auf dem Gebiete der Serumtherapie in der Praxis. Vortrag gehalten in der Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte. **1912** — Über die moderne Reiztherapie. Münch. med. Wschr. **1921**, Nr 27, 835. — *Rosling, E.*, Das Verhalten der Schickschen Reaktion bei Diphtheriepatienten vor, während und nach der Krankheit. Z. Immun.forsch. **60**, 269—289 (1929). — *Roux, E.*, Vortrag gehalten im Congr. internat. Hyg. et Démog. Paris. 1900. — *Roux, E.*, u. *A. Yersin*, Contribution à l'étude de la diphthérie. Ann. Inst. Pasteur **2**, 629 (1888); **3**, 273 (1889); **4**, 385 (1890). — *Sato, K.*, Vergleichende Untersuchungen über den Heilwert hochwertiger und niederwertiger Diphtheriesera. Z. Immun.forsch. **35**, 344 (1922). — *Schick, B.*, Die Diphtherietoxin-Hautreaktion des Menschen als Vorprobe der prophylaktischen Diphtherieheilseruminjektion. Münch. med. Wschr. **1913**, Nr 47, 2608. — *Schick, B., v. Gröer* u. *K. Kassowitz*, Methodik und Technik der Erforschung der normalen antitoxischen Diphtherie-

immunität des Menschen. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. XIII, Teil 2, H. 3, 503—546 (1924). — *Schick, B., K. Kassowitz* u. *P. Bussacchi*, Experimentelle Diphtherieserumtherapie beim Menschen. Z. exper. Med. **4**, 83—148 (1914). — *Schöne, Ch.*, Ist der Arzt berechtigt, schweren Diphtheriekranken die Behandlung mit Heilserum vorzuenthalten? Med. Klin. **1920**, Nr 14, 359—361. — *Schwenkenbecher, A.*, Über das Diphtherieserum und die Serumbehandlung der Diphtherie. Berl. klin. Wschr. **1921**, Nr 41, 1211. — *Series of League of Nations Publications*, Health **3**, 12 (1931). — *Siegl, J.*, Über das Auftreten einer negativen Phase nach kleinen Diphtherietoxindosen. Arch. Kinderheilk. **88**, H. 2/3. — *Thiele, H.*, Diphtherieschutzimpfungen, Schick-Prüfungen und Bestimmungen des Antitoxintiters im Serum. Arch. Kinderheilk. **94**, 175 (1931). — *Wassermann, A.*, Über die persönliche Disposition und die Prophylaxe gegenüber Diphtherie. Z. Hyg. **19**, 408 (1895). — *Weichsel, M.*, Antitoxinkurven im Blut von Diphtheriekranken nach Gaben von Diphtherieantitoxin. Jb. Kinderheilk. **134**, 129—142 (1932). — *Zingher, A.*, Diphtheria preventive work in the public schools of New York. Arch. of Pediatr. **38**, 336—359 (1921) — The Schick test performed on more than 150,000 children in public and parochial schools in New York (Manhattan and the Bronx). Amer. J. Dis. Childr. **25**, 392 (1923).

Graz, Universitäts-Kinderklinik.

Kleine Mitteilungen und Kasuistik.

(Aus der Heilstätte für rachitische Kinder der Stadt Berlin. — Leitender Arzt: Dr. *E. Nassau.*)

Haarfarbe und Rachitis.

Von

Dr. **Erich Nassau** (Berlin).

(*Eingegangen am 20. April 1933.*)

Einflüsse und Beziehungen von Krankheiten und Krankheitsdispositionen zur Haarfarbe sind schon öfters beschrieben worden; es braucht nur an die Zusammenhänge von Rothaarigkeit oder Blondheit mit der Disposition zum Erkranken an Tuberkulose oder zum schweren Ablauf septischer Infektionen erinnert zu werden. Italienische Kollegen haben mir erzählt, daß die berühmten Tizian-blonden Frauen Venedigs fast stets tuberkulosekrank seien. Aus eigener Erfahrung möchten wir die Beobachtung anschließen, daß in den Zeiten, in denen schwere Ernährungsstörungen noch keine Raritäten waren, unter den Patienten mit alimentärer Intoxikation, die rasch in Atrophie ausging, auffallend viele dunkel- und dichtbehaarte Kinder zu finden waren. Ähnliches ist ja für die Kinder mit Pylorospasmus beschrieben worden. Auf eine Beobachtung, die in das gleiche Kapitel (Haarfarbe und Krankheit) gehört, sei im Folgenden kurz hingewiesen, zumal wir in der Literatur eine Bemerkung zum Thema nicht haben finden können.

Im Laufe der Jahre, in denen mehr als 1000 Kinder, die an Rachitis oder an ihren Folgeerscheinungen litten, an uns vorübergezogen sind, ist es uns aufgefallen, daß

1. der Anteil der roten, rotblonden und hell (weiß-) blonden Kinder unter den Patienten mit Rachitis überraschend hoch ist, daß dagegen
2. der Anteil der Kinder mit stärker pigmentierten Haaren (braun, schwarz) verschwindend klein ist.

In einer Skala der Haarfarben, die von rot über rotblond, hellblond, blond bis zu braun und schwarz reicht, ist bei den Rachitikern eine deutliche „Linksverschiebung" zu verzeichnen.

Unter 347 rachitiskranken Kindern im Alter von 6 Monaten bis zu 4 Jahren, bei denen wir Aufzeichnungen über die Haarfarbe besitzen, und die einwandfrei Zeichen einer frischen oder Reste einer früher durchgemachten englischen Krankheit aufwiesen, fand sich die folgende Verteilung der Haarfarben. Zum Vergleich bringen wir daneben die Aufzeichnung der Haarfarbe unter gleichaltrigen Patienten einer Säuglingsfürsorgestelle des gleichen Stadtbezirkes, aus dem sich auch unsere Patienten rekrutieren, die aber wahllos rachitische und

nichtrachitische Kinder umfaßt, und weiter eine ähnliche Statistik gewonnen an den gleichaltrigen Insassen des Waisenhauses und Kinderasyls der Stadt Berlin.

	347 rachitische Kinder	729 Kinder einer Fürsorgestelle	138 Kinder des Waisenhauses
Rot	2,7%	0,5%	0,6%
Rotblond	9,0%	5,9%	2,8%
Weißblond	41,1%	13,8%	7,1%
Blond	28,5%	51,5%	43,1%
Dunkelblond	14,1%	20,8%	31,7%
Braun	4,6%	6,8%	14,0%
Schwarz	0,0%	0,7%	0,7%

Unter den Rachitikern findet sich nach dieser Zusammenstellung ein Vielfaches der Zahl von rothaarigen, rotblonden und weißblonden Kindern als in der Gesamtheit der gleichen Altersklassen, aber auch beträchtlich mehr als unter der deutschstämmigen Gesamtbevölkerung, in der 1—1,9% Rothaarige geschätzt werden [Lit. s. *Conitzer*, Z. Morph. u. Anthrop. **29** (1929)].

Gegenüber der Haarfarbe schienen nach unseren Zusammenstellungen Besonderheiten der Haarform (glatt, gewellt, gelockt usw.), der Haardichte, der Stärke der Augenbrauen und der Wimpern und der Augenfarbe bei den Rachitikern nicht zu bestehen.

Die Feststellung eines Zusammenhanges zwischen Haarfarbe und Rachitis brauchte letzten Endes nicht zu überraschen. Fragen der Pigmentation in ihrer Bedeutung für die Neigung an Rachitis zu erkranken, sind des öfteren, zuletzt von *Huldschinsky* [Jb. Kinderheilk. **136** (1932)] erörtert worden. *Huldschinsky* kommt zu dem Schluß, daß eine verminderte Empfindlichkeit der Haut für Ultraviolettlicht (gemessen an der Erythementstehung) ohne Bedeutung für die Genese der Rachitis ist. Diese Feststellung entspricht der Erfahrung, daß in einem Rachitisklima die dunkelpigmentierten Rassen (Neger) an den schwersten Formen der Rachitis erkranken. Der umgekehrte Schluß, daß Pigmentarmut der Haut oder der Haare (gleichsam als Maßstab der Pigmentintensität) einen Schutz gegen Rachitis darstellt, ist nicht berechtigt; er wird durch unsere Auszählungen jedenfalls nicht gestützt. Vielmehr dürften bei einer Erkrankung, in deren Genese das Hautorgan einerseits, Lichteinflüsse andererseits von so ausschlaggebender Bedeutung sind, die Pigmentvorräte der Haut oder die Fähigkeit zur Pigmentbildung oder zum Pigmenttransport nicht ohne Bedeutung sein. Rothaarigkeit und Blondheit, Erscheinungen, die ja oft mit Besonderheiten oder Mängeln in der Fähigkeit zur Hautpigmentation einhergehen, scheinen zu den „spezifischen Rachitisanlagen“ (*v. Pfaundler*, Münch. med Wschr. **1927**, H. 16/17) zu gehören. Ihren Trägern sollte ein besonderes Maß an vorbeugenden fürsorgerischen Maßnahmen im Rahmen der Rachitisbekämpfung rechtzeitig zuteil werden.

Berlin W 15, Meierottostr. 1.

Bemerkungen zu der Arbeit von Paffrath und Massart: „Langfristige Untersuchungen des Mineral- und Wasserstoffwechsels bei Frühgeborenen“ in Bd. 54, 3.—5. Heft dieser Zeitschrift.

Von

E. Rominger und **Hugo Meyer.**

(*Eingegangen am 20. April 1933.*)

In der Einleitung zu ihrer Arbeit beschäftigen sich die Autoren zunächst mit unseren langfristigen Mineralstoffwechseluntersuchungen und ziehen dabei die Richtigkeit der von uns gefundenen Ergebnisse in Zweifel, indem sie diese Ergebnisse als unwahrscheinlich bezeichnen. Im weiteren erörtern sie die von uns ausgebaute Stoffwechselmethode und weisen auf ihre Schwierigkeiten und die dabei möglichen Fehler hin. Es ist dabei zwischen den Zeilen zu lesen, daß sie es für möglich halten, daß wir bei unseren Versuchen solche Fehler gemacht haben und daher unsere Ergebnisse falsch sind. Man erwartet nun, daß sich aus den eigenen Versuchen der Autoren ergeben würde, daß ihre Vermutungen über unsere Versuche richtig sind. Dieses ist aber, wie man erstaunterweise feststellt, nicht der Fall, denn die Ergebnisse der Versuche von *Paffrath* und *Massart* widersprechen in keiner Weise den von uns gefundenen Ergebnissen. Die Autoren fanden bei den von ihnen untersuchten *Frühgeborenen* in Übereinstimmung mit unseren Versuchen, daß der Mineralansatz weitgehend von dem Mineralangebot abhängt. Sie fanden dann weiter, abweichend von uns, einen engen Parallelismus zwischen Wasser- und Salzhaushalt. Hier handelt es sich aber offenbar um Besonderheiten des Frühgeborenenorganismus. So ist uns ja bekannt, daß die Beziehungen zwischen Wasser- und Salzhaushalt bei jüngeren Säuglingen viel engere sind, als bei älteren und es ist durchaus naheliegend, daß dies bei frühgeborenen Kindern am meisten ausgesprochen ist. Die Autoren geben selbst dieser Meinung Ausdruck und es ist eigentlich unverständlich, daß sie es trotzdem unternehmen, die von uns *bei älteren Säuglingen* gefundenen Ergebnisse, die sie gar nicht nachgeprüft haben, anzuzweifeln. Ihre eigenen Versuche geben ihnen jedenfalls kein Recht dazu. Auf diese verzichten wir hier gänzlich, näher einzugehen.

Wir können aber auch die rein theoretischen Einwendungen gegen unsere Methodik und Ergebnisse *in keiner Weise als stichhaltig anerkennen.*

Wir müssen hier feststellen, daß den Autoren bei diesen polemischen Darlegungen eine ganze Reihe Fehler unterlaufen sind. Es ist nicht möglich, auf alle diese Fehler einzugehen. Wir wollen nur die wichtigsten hervorheben. Zunächst müssen wir auf eine offenbare Literaturunkenntnis hinweisen. Die Autoren schreiben in ihrem ersten Satz, daß unsere Ansicht, daß im jungen Organismus Salz und Wasser getrennte Wege gehen können, etwas grundsätzlich Neues darstelle. Den Autoren war offenbar nicht bekannt, daß von dieser Anschauung bereits in der einige Zeilen später von ihnen selbst zitierten Arbeit von *L. F. Meyer* gesprochen wird. Auf S. 589 dieser Arbeit ist davon die Rede, daß mehrfach diese Ansicht ausgesprochen worden sei. Ferner haben die Autoren eine ganz falsche Auffassung *unserer* Anschauung über die Beziehungen zwischen dem Salz- und Wasserhaushalt beim Säugling. Wir vertreten nicht die Ansicht, daß Salz und Wasser getrennte Wege gehen *können*, sondern *daß sie tatsächlich in der Regel getrennte Wege* gehen und daß nur unter gewissen Umständen ein strenger Parallelismus zwischen Salz- und Wasserhaushalt vorkommt. Wir müssen dies um so mehr betonen, als uns die Autoren auch später im Text immer wieder diese falsche Anschauung unterschieben.

Keineswegs können wir die Darlegungen, durch die die Autoren die Unwahrscheinlichkeit unserer Ergebnisse darzutun suchen, unwidersprochen lassen! Die Autoren berechnen in ihrer Tab. 1 aus einer Reihe unserer Versuche die absolute Alkaliretention, die Trockenretention, die prozentuale Trockenretention usw. und kommen schließlich zu dem Ergebnis, daß nach unseren Versuchen fast $^2/_3$ des gesamten retinierten Alkalis trocken retiniert würden. Dies Ergebnis ist unrichtig. Zunächst ist den Autoren bei der Berücksichtigung des Alkaliverlustes durch den Schweiß ein systematischer Fehler unterlaufen. Wie wir gefunden haben, werden etwa 11% des gesamt ausgeschiedenen Alkalis durch die Haut abgegeben. Wenn man also den Verlust mit dem Schweiß berücksichtigen will, muß man den 8,1. Teil der Alkali*ausfuhr* errechnen und von der gefundenen Retention abziehen. Die Autoren haben aber einfach 10% von der Retention abgezogen. Wird die Berücksichtigung des Verlustes von Schweiß richtig vorgenommen, so ergeben sich natürlich ganz andere Zahlen.

Ein zweiter, schwerwiegender Fehler ist folgender: Betrachtet man in der Tab. 1 in der letzten Spalte die Prozentzahlen, so fällt auf, daß die für das Kind Baum besonders hoch ist, also aus der Reihe herausfällt. Dies liegt daran, daß, wie man ohne weiteres aus den Gewichtszunahmen erkennt, dieses Kind während der Versuche zufälligerweise

wenig zugenommen hat. Infolgedessen muß sich natürlich für die Trockenretention ein sehr viel höherer Wert ergeben. Nun berechnen die Autoren aus diesem Versuch, daß das Kind im Laufe eines halben Jahres 117 g (die von den Autoren angegebene Zahl 127 g beruht auf einem Rechenfehler!) Alkali trocken retinieren würde. Daß diese Errechnung des Alkaliansatzes in einem längeren Zeitraum gerade in diesem Falle unstatthaft ist, ist aber ganz klar, denn sie beruht auf der durch nichts gestützten Annahme, daß das Kind dauernd diese geringe Gewichtszunahme zeigen würde. Es ist zwar bekannt, daß auch bei einem gesunden Kind Perioden vorkommen, in denen es nur wenig zunimmt, andererseits aber, daß diese dann durch verstärkte Gewichtszunahme wieder ausgeglichen werden. Die Autoren hätten um so mehr von ihrer Fehlrechnung abgehalten werden müssen, als die in unserer Arbeit auf S. 216[1], Kurve 8 von diesem Kind wiedergegebene Gewichtskurve zeigt, daß unmittelbar nach Beendigung des Versuches tatsächlich eine erheblich verstärkte Gewichtszunahme einsetzte.

Will man richtige Werte für die Alkalitrocken-Retention erhalten, dann darf man eben nur Versuche berücksichtigen mit normaler Gewichtszunahme. Als solcher ist aber gerade der Versuch von *Baum* nicht brauchbar.

In unserer Arbeit war damals die mehr oder weniger gute Gewichtszunahme für unsere Schlußfolgerungen belanglos. Das Kind nahm deshalb nicht zu, weil wir es, wie wir anführten, experimenti causa in besonderer Weise ernährt und ihm einige Male sogar Ricinusöl gegeben hatten. Berechnet man nun aus der Tab. 1 unter Ausschaltung des Versuches *Baum* und unter Berücksichtigung des Verlustes durch den Schweiß die durchschnittliche prozentuale Trockenretention, so erhält man statt des von den Autoren gefundenen Wertes von 62,5% einen solchen von 38,7%, also nicht $^2/_3$ der gesamten retinierten Alkalien werden trocken retiniert, sondern nur etwas mehr als $^1/_3$!!

Ferner machen die Autoren einen weiteren Fehler, indem sie Trockenretention = Thesaurierung in Mineraldepots setzen, was natürlich nicht angeht. Auch ein Teil des trocken retinierten Alkalis findet naturgemäß für den Körperaufbau Verwendung und nur der Rest hiervon ist es, der sich in den Mineraldepots befindet.

Um einen richtigen Einblick in diese Verhältnisse zu erhalten, ist es unbedingt nötig, die Verhältnisse beim Flaschenkind mit denen beim Brustkind zu vergleichen. Stellt man ähnliche Berechnungen für das Brustkind auf, so findet man auch hier, daß ein Teil der retinierten Alkalien trocken retiniert wird. Der Unterschied besteht lediglich darin, daß dieser Anteil beim Brustkind geringer ist. Er beträgt etwa nur 29%. Schließlich müssen wir noch sagen, daß es uns als zweifelhaft

[1] Arch. Kinderheilk. **80**, H. 3.

erscheint, ob die Art, wie *Paffrath* und *Massart* die „Trocken"-Retention berechnen, überhaupt berechtigt ist. Die Autoren beziehen sich bei ihren Berechnungen auf die physiologische *NaCl*-Lösung. Dabei sind aber etwa $^2/_3$ der von Flaschenkindern retinierten Gesamtalkalien *Kaliumsalze* und der Unterschied in der Alkali-Retention zwischen Brust- und Flaschenkind betrifft in der Hauptsache das *Kalium*!! Ferner scheint uns auch das vorhandene Versuchsmaterial nur zum kleinsten Teil für die Anstellung solcher Berechnungen überhaupt geeignet zu sein. U. E. müssen Stoffwechselversuche, deren Ergebnisse zu solchen Berechnungen verwandt werden sollen, unter Einhaltung ganz bestimmter Bedingungen durchgeführt werden! Wir möchten aus diesem Grunde auch den von uns oben angegebenen Prozentzahlen für die „Trocken"-Retention des Flaschen- und Brustkindes nur einen grob orientierenden Wert zuschreiben.

In ähnlicher Weise könnten wir auch den übrigen Ausführungen der Autoren, insbesondere auch bezüglich unserer Versuchsmethodik, entgegentreten, doch dürften unsere bisherigen Darlegungen genügen, um die Unhaltbarkeit der gegen unsere Versuche vorgebrachten Zweifel zu erweisen.

Kiel, Universitäts-Kinderklinik.

Erwiderung.

Von
H. Paffrath und **J. Massart.**

(*Eingegangen am 20. Juni 1933.*)

Zu den obigen Ausführungen zu unserer Arbeit haben wir zur Richtigstellung folgendes hinzuzufügen:

1. Nicht „Literaturunkenntnis", sondern Würdigung der tatsächlichen Bedeutung der Befunde vom *Rominger* und *Meyer* veranlaßte uns, das grundsätzlich Neue der hierausgezogenen Schlußfolgerungen hervorzuheben. Aus der „Einleitung" und den „Schlußfolgerungen" unserer Arbeit geht ganz klar hervor, daß wir zu dieser Feststellung berechtigt sind.

2. Für die Berechnung der Alkali-Trockenretention beim Kinde Baum haben wir wie bei den anderen Fällen die von *Rominger* und *Meyer* mitgeteilten Werte zugrunde gelegt, ohne etwa besonders ungünstige Versuchsperioden ausgewählt zu haben. Die Tatsache, daß das „Kind während der Versuche auffälligerweise wenig zugenommen hat", ändert nichts daran, daß während dieser Versuchsperioden eine unwahrscheinlich hohe Alkali-Trockenretention festgestellt wurde. Wir müssen es ablehnen, wenn die Autoren diese Werte bei der Berechnung der durchschnittlichen prozentualen Trockenretention nicht berücksichtigt haben wollen. Mit dem gleichen Recht könnten wir solche Ausnahmen für diejenigen Werte verlangen, die bei mit ungewöhnlichen Gewichtszunahmen einhergehenden Perioden (Werner F.) gefunden wurden.

3. Der Begriff der „Trockenretention" wurde auf S. 345 unserer Arbeit umrissen. Da die für den Körperaufbau notwendigen Alkalimengen mit berücksichtigt sind, darf entgegen der Meinung von *Rominger* und *Meyer* nach unserer Formulierung die Trockenretention der Alkalien = Thesaurierung in Mineraldepots gesetzt werden. Es ist wenig wahrscheinlich, daß die trocken retinierten Alkalien in der Hauptsache Kaliumsalze betreffen, da das Kalium bekanntlich ein starkes Zellgift ist. Aber selbst dann, wenn man die von *Rominger* und *Meyer* angestellten Berechnungen zugrunde legen will, aus denen hervorgeht, daß etwas mehr als ein Drittel der gesamten retinierten Alkalien beim Flaschenkinde „trocken" retiniert wird, bleibt es unerklärlich, wo im Organismus diese großen Mengen leicht löslicher Salze verbleiben.

4. Auf die Bemerkung der Autoren, daß unsere Ergebnisse „in keiner Weise" den ihrigen widersprechen, müssen wir darauf hinweisen, daß wir einen *engen Parallelismus zwischen Alkali- und Wasserstoffwechsel* bei unseren Frühgeborenen fanden und *eine Trockenretention stets vermißten.* Wir konnten also feststellen, daß sich das Frühgeborene in dieser Beziehung *genau so* wie der *ödembereite Erwachsene verhält*, während *der ausgetragene Säugling nach den Untersuchungen von Rominger und Meyer eine gewisse Unabhängigkeit des Alkalistoffwechsels vom Wasserstoffwechsel zeigt.* Diese bereits auf S. 364 unserer Arbeit gemachten Feststellungen widerlegen übrigens die von den Autoren gemachte Behauptung, daß wir eine „falsche Auffassung" ihrer Anschauung „über die Beziehungen zwischen Salz- und Wasserhaushalt beim Säugling" gehabt haben.

Akademische Kinderklinik, Düsseldorf, Moorenstr. 5.

(Aus der Universitätskinderklinik Würzburg. — Direktor: Prof. *Rietschel.*)

Ist das Exanthema subitum eine selbständige Krankheit?

Von
Maria Abb.

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 2. Juni 1933.*)

Unter dem Namen „Roseola infantum" beschrieb 1913 der Amerikaner *Zahorsky* an Hand von 33 Fällen ein im frühen Kindesalter auftretendes exanthematisches Krankheitsbild, das bis dahin unter den exanthematischen Erkrankungen keinen selbständigen Rang eingenommen hatte. Nach der Darstellung *Zahorskys* handelt es sich dabei um folgendes Krankheitsbild: Säuglinge und Kleinkinder bis zu $2^1/_2$ Jahren erkranken aus vollem Wohlbefinden heraus plötzlich mit hohem Fieber, Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und Unruhe. Die klinische Untersuchung ergibt außer einer Rötung des Rachens keinerlei Anhaltspunkte für die Höhe des Fiebers. Mitunter sind die cervicalen Drüsen wenig vergrößert. Katarrhalische Erscheinungen, leichter Schnupfen und Husten, Conjunctivitis werden zuweilen beobachtet. Gastrointestinale Erscheinungen bilden die Ausnahme. Das Fieber besteht 3—4 Tage mit kleinen Remissionen, fällt dann kritisch zur Norm ab. Mit der Entfieberung oder wenige Stunden vorher erscheint ein masernartiges, hellrotes, 3—4 mm großes, maculopapulöses Exanthem, das sich in der Hauptsache über dem Stamm ausbreitet. Das Exanthem verschwindet nach 24—48 Stunden ohne Schuppung, ohne Pigmentation. Komplikationen treten nie auf. Kontagiosität konnte *Zahorsky* nicht beobachten. 1921 ergänzten *Veeder* und *Hempelmann* das Symptomenbild der Erkrankung, für die sie den Namen „Exanthema subitum" prägten, durch Blutbilduntersuchungen, in dem sie als weiteres Charakteristicum eine Lymphocytose und Leukopenie fanden. Nachdem einmal die Aufmerksamkeit auf das neue Krankheitsbild gelenkt war, mehrten sich in allen Ländern die Beobachtungen; heute bestehen auch in Deutschland zahlreiche Veröffentlichungen darüber durch *v. Bokay, Braunstein, Salomon, Buschmann, Engel, Pfaundler, Glanzmann, Mittelstädt, Willi.* Statt des ursprünglichen Namens „Roseola infantum" ist die Bezeichnung *Veeder* und

Hempelmanns „Exanthema subitum" allgemein gebräuchlich geworden; *Glanzmann* nennt die Erkrankung „kritisches Dreitagefieber". Im wesentlichen beschreiben alle Autoren das gleiche Krankheitsbild, wie es von *Zahorsky* erstmals charakterisiert wurde. Lediglich in bezug auf die katarrhalischen Erscheinungen und die Drüsenaffektionen ergeben sich in den einzelnen Arbeiten Differenzen. Während der eine Autor Husten, Schnupfen, Conjunctivitis und Drüsenschwellungen stärker ausgeprägt findet, sieht der andere Fälle ohne derartige Erscheinungen. Soweit Blutbilduntersuchungen vorgenommen wurden, bestätigen sie die Befunde *Veeders* und *Hempelmanns*.

Über die Ätiologie der Erkrankung herrscht bis heute keine einheitliche Auffassung. *Zahorsky* und ein großer Teil der Beobachter sehen im Exanthema subitum eine Krankheit sui generis; diese Auffassung stützt sich in erster Linie auf den Fieberverlauf, das Exanthem und das eigentümliche Blutbild der Lymphocytose und Leukopenie. Unter den neueren Autoren hat sich am meisten *Glanzmann* für die Selbständigkeit der Erkrankung eingesetzt. In den letzten Jahren mehren sich aber auch solche Stimmen, die das Exanthema subitum als eine selbständige Erkrankung nicht anerkennen: 1. *Kaichiro Ikeda* (J. pediatr. Tokyo **1925**) beobachtete gleichzeitig mit dem Auftreten von Exanthema subitum Grippeerkrankungen in nächster Umgebung und hält das Exanthema subitum für eine atypische Form der kindlichen Influenza. 2. *Willi* (Schweiz. med. Wschr. **1929**) bringt eine größere Arbeit über das Exanthema subitum und Influenza, in der er sich für die Identität der beiden Erkrankungen einsetzt. Er kommt zu dieser Auffassung auf Grund seiner Blutbilduntersuchungen, die eine weitgehende Übereinstimmung zwischen Grippe und Exanthema subitum ergaben; gleichzeitig beobachtete auch er das zeitliche Zusammenfallen von Grippeerkrankungen mit dem Auftreten von Exanthema subitum. 3. *Rietschel* behandelt im neuen Handbuch der Kinderheilkunde (*Pfaundler* und *Schlossmann*, 4. Aufl., 2. Band) das Exanthema subitum. Er vertritt dort die Ansicht, daß das Exanthema subitum als eine allergische bzw. eine anaphylaktische Reaktion einer grippalen Infektion aufzufassen sei. 4. *Friedrichsen* (Ugeskr. Laeg. **1932**) beschreibt 14 Fälle von typischem Exanthema subitum. Nach seiner Anschauung handelt es sich möglicherweise um eine toxische Reaktion. 5. *Göttche* (Budapest) berichtet auf dem Kongreß für Kinderheilkunde in Wien 1932 über 25 Fälle, die innerhalb von 20 Tagen zur Beobachtung kamen. Gleichzeitig erkrankte Pflegepersonal an Grippe. *Teveli* züchtete dabei in 79% der Exanthemfälle Influenzabacillen, was *Göttche* dazu veranlaßte, die Erkrankung als eine Variante der Grippe anzusehen. In der Diskussion sprachen sich *Rietschel* und *Noeggerath* ebenfalls dahin aus, daß es sich beim Exanthema subitum

nicht um eine Krankheit sui generis handele, sondern um einen grippalen Infekt mit Exanthem, möglicherweise um eine Mischinfektion. —

Seit im hiesigen Säuglingsheim, das unter der ärztlichen Leitung von Herrn Professor *Rietschel* etwa 80 Kinder von 0—4 Jahren in Pflege hat, die Pflegerinnen streng dazu angehalten wurden, bei allen Kindern mit fieberhaften Erkrankungen auf das Erscheinen eines Exanthems zu achten, mehrten sich auch hier in den letzten Jahren die Beobachtungen von Exanthema subitum. Da häufiger mit dem Auftreten von Exanthemfällen gleichzeitig andere Kinder an Grippe ohne Exanthem erkrankten, wurde die Vermutung wach, daß es sich bei dem Exanthema subitum und den Grippeerkrankungen um eine gemeinsame Infektion handele. Als in den Monaten März und April 1932 im Säuglingsheim sich wieder eine harmlose Grippeepidemie ausbreitete, unternahm ich auf Veranlassung von Herrn Prof. *Rietschel* systematische Untersuchungen an erkrankten Kindern, um einer Klärung dieser Frage näherzukommen. — Innerhalb dieser Epidemie kamen 3 Fälle von Exanthema subitum zur Beobachtung. Dabei galt es 1. den klinischen Verlauf genau zu verfolgen; 2. systematische Blutbilduntersuchungen vorzunehmen. Bakteriologische Untersuchungen wurden nicht gemacht. Die Beobachtungen erstrecken sich auf 28 Fälle, davon 4 Fälle von Exanthema subitum.

Im klinischen Verlauf zeigte sich bei allen Erkrankungen eine gewisse Einheitlichkeit, so daß sich eine Einzeldarstellung der Fälle erübrigt.

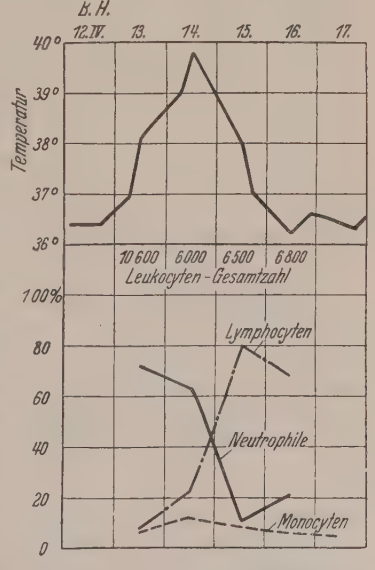


Abb. 1. B. H., $2^3/_4$ J. Grippaler Infekt ohne Exanthem.

Die Erkrankung begann mit plötzlichem Temperaturanstieg bis 40°, Weinerlichkeit, Unruhe und Appetitlosigkeit. Im Widerspruch zu der Höhe des Fiebers bot die klinische Untersuchung nur geringfügige Symptome, wie leichte diffuse Rötung des Rachens, wenig geschwollene Tonsillen, bei einigen Kindern etwa erbsengroße Drüsen (cervical und submaxillar). Bei einem großen Teile der Kinder stellten sich katarrhalische Erscheinungen — leichter Husten- und Schnupfen — ein, hin und wieder auch eine Conjunctivitis. Das Fieber bestand bei einem Teile der erkrankten Kinder in der Höhe zwischen 38 und 40° 2—7 Tage lang und fiel dann kritisch zur Norm ab. Bei einem anderen Teile zeigte die Fieberkurve den eigentümlichen Verlauf, daß nach der Entfieberung am 3. bis 4. Tage nach einem kurzen fieberfreien Intervall eine neue Temperatursteigerung von 1—2 Tagen auftrat. — *Noeggerath* beschreibt in seinen Beobachtungen über die Grippe diese Zwei-

zipfligkeit der Fieberkurve als einen typischen Ausdruck der Zweiphasigkeit der Grippe. — In 2 Fällen kam es zu Tonsillitis, in 2 Fällen trat als Komplikation eine Pneumonie auf, alle übrigen Erkrankungen verliefen komplikationslos.

Als Charakteristicum des Infektes muß der Gegensatz zwischen der Höhe des Fiebers und den geringen klinischen Erscheinungen hervorgehoben werden.

Bei den erkrankten Kindern wurden fortlaufend vom 1. Tage des Fieberanstieges bis zum 2. Tage nach dem Fieberabfalle Leukocytenzählungen und Blutbilddifferenzierungen vorgenommen. Das Blutbild wurde nur bei solchen Kindern verfolgt, bei denen der grippale Infekt komplikationslos verlief. Die jeweils 1. Blutentnahme erfolgte im Anschluß an die 1. Fiebermessung unabhängig von der Tageszeit; um Verdauungsleukocytosen auszuschließen, mußte die letzte Mahlzeit mindestens $2^1/_2$ Stunden zurückliegen. Für alle übrigen Entnahmen wurden täglich gleiche Zeiten eingehalten: morgens 8 Uhr, vor der 1. Mahlzeit. Das Differentialblutbild wurde in seinen relativen Werten kurvenmäßig dargestellt; wir bringen daraus ein Beispiel. Siehe Kurve 1. Aus den Kurven leiten sich folgende Ergebnisse ab:

a) *Lymphocyten:* Von 24 Fällen zeigen 19, d. i. 79%, ein Ansteigen der relativen Lymphocytenkurve im Verlauf der Erkrankung: niedrige Werte im Beginn des Fiebers, Höchstwerte mit dem Fieberabfall oder am 1. bis 2. fieberfreien Tag; in 4 Fällen, d. i. 21%, zeigt die Kurve einen uncharakteristischen Verlauf. Die Anfangswerte der Lymphocyten liegen im Durchschnitt zwischen 30—48%, nur ganz vereinzelt gehen die Lymphocyten unter 20% herunter. Die niedrigste beobachtete Zahl ist 9,5%. Die ansteigende Kurve erreicht Werte zwischen 55% und 85% in folgender Verteilung:

	unter 65%	in 4	Fällen	(16,5%).
zwischen	65—70%	„ 5	„	(21,0%),
„	70—75%	„ 9	„	(37,5%),
„	75—80%	„ 3	„	(12,5%),
„	80—85%	„ 3	„	(12,5%).

b) *Monocyten:* Eine Regelmäßigkeit im Verlauf wie bei den Lymphocyten ist nicht feststellbar. Vereinzelt treten bei jedem Kind während der Erkrankung erhöhte Werte auf, bei 2 Kindern über 20%.

c) *Mononucleäre:* In der Literatur werden vielfach die Gesamtzahlen Lymphocyten + Monocyten als Mononucleäre[1] den Neutrophilen gegenübergestellt, weshalb auch eine Übersicht über die Gesamtwerte zu geben ist, zumal sie zu einem Vergleich mit dem Blutbild des Exanthema subitum nicht ohne Bedeutung ist. Wichtig sind vor allem die Höchstwerte, die sich folgendermaßen darstellen.

	58%	in 1	Fall	(4,0%),
zwischen	65—70%	„ 4	Fällen	(16,5%),
„	70—75%	„ 4	„	(16,5%),
„	75—80%	„ 10	„	(42,0%),
„	80—90%	„ 5	„	(21,0%).

[1] Wir folgen mit dieser Bezeichnung dem üblichen Gebrauche, obwohl wir uns bewußt sind, daß sie einen Widerspruch in sich schließt, insofern die Monocyten nach ihrer Genese aus dem reticuloendothelialen System eine völlig selbständige Reihe neben den Lymphocyten bilden.

d) *Neutrophile:* Die Neutrophilenkurve verläuft der Lymphocytenkurve entgegengesetzt: Höhere Werte im Beginn der Erkrankung, Absinken mit der Entfieberung. Keine oder nur geringe Linksverschiebung.

e) *Eosinophile* und *Basophile:* Kein typisches Verhalten.

f) *Gesamtzahl der Leukocyten:* In etwa 50% ergeben sich dafür erniedrigte Werte, die im Verlauf der Erkrankung von 4800—10 000 schwanken. Bei 4 Kindern tritt eine vorübergehende Leukocytose von 20—25 000 am 1. oder 2. Tag der Erkrankung auf. In den übrigen Fällen finden sich geringe Leukocytosen zwischen 8000—15 000. Eine Gesetzmäßigkeit im Kurvenverlauf ist nicht festzustellen.

Als wesentliches Merkmal zeigt die Leukocytenreaktion dieses Grippeinfektes übereinstimmend eine ansteigende Lymphocytenkurve, d. h. eine lymphatische Reaktion, die mit Beginn des Fieberabfalls einsetzt.

Über den *klinischen Verlauf* der Exanthema subitum-Erkrankungen, die innerhalb der oben beschriebenen Grippeepidemie auftraten, geben folgende Einzeldarstellungen Aufschluß:

1. F. J., 5 Monate, erkrankt am 16. IV. 1932 mit Fieber über 39°. Rachen wenig gerötet, keine Kopliks. Leichter Schnupfen und Husten. Starke Conjunctivitis. Allgemeinbefinden schlecht. Am 19. IV. Temperatur normal, gleichzeitig erscheint über dem Stamme, mit Ausnahme des Rückens, über den unteren und oberen Extremitäten einschließlich der Hände und Füße, im Gesicht und am behaarten Kopf ein masernartiges, hellrotes, kleinfleckiges, leicht papulöses Exanthem. Das Exanthem wechselt an Intensität. Am 20. IV. bei noch bestehendem Exanthem erneuter Fieberanstieg. Am 21. IV. Temperatur normal, Exanthem verschwunden, keine Schuppung, keine Pigmentation. Allgemeinbefinden auch während des Exanthems stark beeinträchtigt.

2. K. K., 14 Monate, erkrankt am 14. IV. 1932 mit Fieber. Rachen gerötet, Tonsillen wenig vergrößert. Keine Kopliks. Occipitaldrüsen etwa erbsengroß. Am 16. IV. Entfieberung. Am 17. IV. bemerkte man nach dem Bad ein blaßrotes, masernähnliches Exanthem am Stamme. Gesicht, Hals, Extremitäten sind frei. Exanthem nach etwa 6—7 Stunden verschwunden, keine Schuppung, keine Pigmentation. Im Gegensatze zu Fall 1. Allgemeinbefinden während des Exanthems gut.

3. I. H., 20 Monate. Am 17. IV. Erkrankung mit Fieber 39°, geringem Husten und Schnupfen, Conjunctivitis. Am 19. IV. Temperatur normal. Am 20. IV. am Morgen kleinfleckiges, hellrotes, masernartiges Exanthem über dem Stamme; Gesicht, Hals, Extremitäten frei. Allgemeinbefinden schlecht. Am 22. IV. Exanthem verschwunden. Am 24. IV. erneuter Fieberanstieg ohne weitere klinische Symptome. 26. IV. Temperatur normal. Bei demselben Kinde war am 4. II. 1931 schon einmal nach einer fieberhaften Erkrankung ein Exanthema subitum diagnostiziert worden.

4. Obwohl dieser Fall am 17. XII. 1932 außerhalb der Epidemie beobachtet wurde, wollen wir ihn doch an dieser Stelle beschreiben. H. E., 17 Monate. Am 17. XII. 1932 Fieber 39°, schlechte Stimmung, Weinerlichkeit. Rachen o. B., keine Kopliks. Keine Drüsen. Leichter Schnupfen und Husten. Am 19. XII. fieberfrei. Nach dem Bade bemerkt man ein schwach sichtbares, blasses, kleinfleckiges Exanthem am Stamm. Kopf, Extremitäten frei. Exanthem nach wenigen Stunden ohne Schuppung und Pigmentation verschwunden. Während der Erkrankung ist ein Zahn durchgekommen. Blutbild siehe Kurve 2.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß im Vordergrund der Erkrankung das Fieber, die Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und das Exanthem steht, während sonstige klinische Befunde kaum zu erheben sind. Die Lokalisation des Exanthems wechselt bei den einzelnen Fällen, ebenso schwankt die Dauer von wenigen Stunden bis zu mehreren Tagen. Epidemiologisch wichtig ist, daß die Erkrankungen 1—3 aus 3 getrennten Zimmern kamen, in denen vorher und gleichzeitig Kinder an Grippe ohne Exanthem erkrankt waren und in denen noch weitere Grippeerkrankungen auftraten.

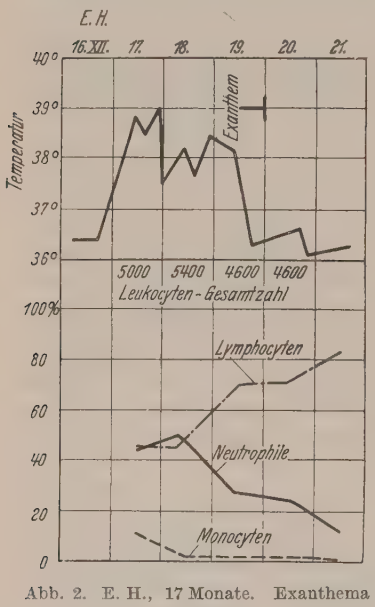


Abb. 2. E. H., 17 Monate. Exanthema subitum.

Aus dem *Blutbild* der beschriebenen 4 Fälle ergeben sich folgende Feststellungen:

a) Die *Lymphocyten* steigen in allen Fällen gleichmäßig an und erreichen Höchstwerte mit der Entfieberung und dem Ausbruch des Exanthems.

1. Fall: Ansteigen von 37,5 auf 80,5%.
2. Fall: Ansteigen von 40 auf 76%.
3. Fall: Blutbild nicht vom Beginne der Erkrankung an beobachtet.
4. Fall: Ansteigen von 46 zu 84,5%.

b) Die *Monocyten* kommen in jedem Fall vorübergehend einmal zu erhöhtem Werte, jedoch ohne gesetzmäßigen Verlauf ihrer Kurve.

c) Die *Mononucleären* betragen in ihren Höchstwerten: 1. Fall 85%, 2. Fall 82%, 3. Fall 72%, 4. Fall 85%.

d) Die *Neutrophilen* sind zu Beginn der Erkrankung vermehrt, fallen dann entsprechend dem Lymphocytenanstieg. In 2 Fällen leichte Linksverschiebung.

e) *Eosinophile* und *Basophile:* Kein gesetzmäßiger Verlauf.

f) Die *Leukocyten-Gesamtzahl* ist in 3 Fällen erniedrigt, in 1 Fall erhöht. Die Werte schwanken zwischen:

1. Fall 8200—15000,
2. „ 4800— 7200,
3. „ 4000— 8200,
4. „ 4600— 5400.

Ein Vergleich des Krankheitsbildes des Exanthema subitum mit dem des grippalen Infektes ergibt im klinischen Verlauf eine weitgehende Übereinstimmung. Gemeinsam ist beiden Erkrankungen der im Verhältnis zur Höhe des Fiebers und Beeinträchtigung des All-

gemeinbefindens geringfügige klinische Befund, der sich in einer Rötung des Rachens, leichten katarrhalischen Erscheinungen — Husten, Schnupfen, Conjunctivitis — erschöpft. Bis zu dem Erscheinen des Exanthems war es unmöglich, das Exanthema subitum als solches zu diagnostizieren und von den anderen gleichzeitigen Grippeerkrankungen zu unterscheiden. Der Fieberverlauf zeigt keine Unterschiede: Continua mit kritischem Abfall am 3. bis 4. Tag oder Zwiephasigkeit der Kurve mit kurzem fieberfreiem Intervall lassen sich bei beiden Erkrankungen beobachten.

Im Blutbild tritt übereinstimmend als wesentliches Merkmal die lymphatische Reaktion hervor, die mit der Entfieberung einsetzt. Die Gesamtwerte der Mononucleären bleiben bei der Grippe nicht hinter denen des Exanthema subitum zurück. Eine Leukopenie tritt auch in der Hälfte der Grippefälle auf. —

Eine kritische Beurteilung dieser Beobachtungen führt uns in einen Gegensatz zu jenen Autoren, die das Exanthema subitum als eine Krankheit sui generis betrachten. Insbesondere lehnen wir es ab, die Selbständigkeit des Exanthema subitum auf Grund des Blutbildes anzuerkennen. Die in allen Arbeiten hervorgehobene lymphocytäre bzw. mononucleäre Reaktion müssen zwar auch wir bestätigen, aber mit einer Einschränkung: Das Exanthema subitum verläuft nicht von vornherein mit einer ausgesprochenen Lymphocytose, sondern die Lymphocytenkurve steigt von geringeren Werten im Verlauf der Erkrankung an und erreicht ihre Höchstwerte mit der Entfieberung, d. i. mit dem Exanthemausbruch, oder am 1. bis 2. fieberfreien Tag. Diese Feststellung läßt sich natürlich nur dann machen, wenn man, wie wir, Gelegenheit zu systematischen Blutuntersuchungen vom 1. Tag der Erkrankung an hat. Da aber das Exanthema subitum sich nicht mit Beginn der Erkrankung als solches diagnostizieren läßt und meist erst mit Erscheinen des Exanthems die Aufmerksamkeit des Arztes auf sich lenkt, handelt es sich in fast allen bisherigen Veröffentlichungen nur um Einzeluntersuchungen des Blutbildes zur Zeit des Exanthemausbruchs, aus denen sich auf den Gesamtverlauf des Blutbildes nicht schließen läßt. Soweit kurvenmäßige Darstellungen des Blutbildes gebracht werden, wie bei *Glanzmann* und *Willi*, findet sich eine Bestätigung unserer Ansicht. Daß diese lymphocytäre Reaktion nicht als ein Charakteristicum des Exanthema subitum gelten kann, beweisen die vergleichenden Blutbilduntersuchungen bei dem grippalen Infekt, wo wir den gleichen kurvenmäßigen Verlauf der Lymphocyten fanden; die Lymphocytosen erreichen bei der Grippe die gleiche Höhe wie beim Exanthema subitum. Hier ist zu erwähnen, daß *Veeder* und *Hempelmann* sowie *Glanzmann* in einer Reihe von Exanthema subitum-Fällen wesentlich höhere Lymphocytosen fanden

als wir. *Glanzmann* gibt Mononucleosen von 98% an. — Nach unserer Ansicht bedeutet die Leukocytenreaktion beim Exanthema subitum ebensowenig wie bei der Grippe eine pathologische Besonderheit, sondern verläuft im wesentlichen nach den Regeln der biologischen Leukocytenkurve, die von *Schilling* für infektiöse und toxische Erkrankungen in den letzten Jahren aufgestellt worden sind.

Nach *Schilling* hängt die Art des Blutbildes in seinen Grundzügen nicht von der Art der Erreger, sondern von den allgemeinen Gesetzen der infektiösen und toxischen Schädigungen des Körpers ab. Als eine Grundregel dieses Gesetzes formuliert *Schilling:* „Bei den meisten Infektionsprozessen folgen dem Reiz zuerst die Neutrophilen, dann die Monocyten, zuletzt die Lymphocyten; die Verschiedenheiten der Blutbilder beruhen auf zeitlicher Verschiebung dieser 3 Phasen gegeneinander und auf der wechselnden Stärke der Reaktion in den einzelnen Gruppen bzw. auf dem Auftreten seltenerer Zellformen neben ihnen." Nach diesem Gesetze der biologischen Leukocytenkurve wird der Beginn einer infektiösen Erkrankung eingeleitet von einer neutrophilen Kampfphase, welche die erste Abwehr bedeutet; es folgt dann eine monocytäre Zwischenphase, welche die Krise begleitet, und schließlich eine lang hinziehende lymphocytäre Heilphase. „Je rapider ein Prozeß verläuft, um so ausgesprochener pflegt er in der neutrophilen Kampfphase zu bleiben, — je benigner und avirulenter, um so häufiger tritt der Typus der lymphatischen Reaktion vor Augen; sie ist das typische Blutbild der langwierigen, der chronischen oder von vornherein ganz milden Erkrankungen."

Da beim Säugling und Kleinkind schon physiologisch eine Lymphocytose besteht, wird es verständlich, daß in diesen Lebensaltern die 2. und 3. Phase viel stärker ausgeprägt ist als beim Erwachsenen und daß bei gutartigen Erkrankungen die 1. Phase sehr schnell von der lymphocytären bzw. mononucleären Phase überlagert wird. Daß das kindliche Blutbild sehr leicht mit hohen Lymphocytosen reagiert, beweisen fortlaufende Blutuntersuchungen über 3—5 Tage an 7 Erstimpflingen zur Zeit der stärksten lokalen Reaktion, wo wir durchweg Lymphocytosen von 75—91% fanden, in einem Fall bestand noch 17 Tage nach der Vaccination eine Lymphocytose von 91%. Wir fassen daher die lymphatische bzw. mononucleäre Reaktion, wie sie beim Exanthema subitum auftritt, nicht als eine tiefgreifende pathologische Veränderung des Blutbildes auf, die das Exanthema subitum als eine Krankheit sui generis charakterisiert, sondern sehen in ihr die biologische lymphocytäre Heilphase, wie sie bei anderen benignen infektiösen Prozessen des Kindesalters in gleicher Weise auftritt. — Auch der klinische Verlauf und die Epidemiologie der von uns beobachteten Fälle kann uns von der Selbständigkeit des Exanthema subitum nicht überzeugen. Bei dem zeitlichen Zusammentreffen mit der Grippeepidemie und dem übereinstimmenden klinischen Verlauf muß man für beide Erkrankungen auch eine gemeinsame Infektion annehmen.

Unsere Beobachtungen führen uns zu der Überzeugung, *daß das Exanthema subitum nicht als eine Krankheit sui generis gelten kann,*

sondern als eine grippale Infektion aufzufassen ist, bei der das Exanthem als eine allergische Reaktion auftritt. Die letzte Entscheidung in der Ätiologie des Exanthema subitum muß jedoch den Bakteriologen überlassen bleiben, die sich bis heute nur sehr wenig mit dem Krankheitsbild beschäftigt haben.

Literaturverzeichnis.

v. Bokay, J., Über das Exanthema subitum auf Grund von 11 Fällen. Dtsch. med. Wschr. **51**, 1687 (1925). — *Braunstein, A. P.*, Zur Klinik des sog. Exanthema subitum. Jb. Kinderheilk. **118**, 387 (1928). — *Buschmann, H.*, Exanthema subitum (Veeder, Hempelmann und v. Bokay), Erythema postfebrile. Med. Klin. **22**, 1146 (1926). — *Byreev, P.*, Über die sechste Krankheit. Ref. im Zbl. Kinderheilk. **23**, 254 (1930). — *Cushing*, An epidemic of Roseola infantum (Exanthema subitum). Canad. med. Assoc. J. **17**, 905 (1927). Ref. Zbl. Kinderheilk. **21**, 346 (1928). — *Engel*, Über besondere Exantheme und Erytheme im Kindesalter. Dtsch. med. Wschr. **52**, 410 (1926). — *Faber, H.*, The symptomatology of exanthema subitum. Arch. of Pediatr. **44**, 491 (1927). Ref. Zbl. Kinderheilk. **21**, 346 (1928). — *Friedrichsen, C.*, Über Exanthema subitum. Ugeskr. Laeg. **1932**, 167. Ref. Zbl. Kinderheilk. **26**, 710 (1932). — *Gismondi, A.*, Malattie esantematiche poco note. Pediatr. prat. **3**, Nr 3, 80 (1926). Ref. Zbl. Kinderheilk. **20**, 71 (1927). — *Glanzmann*, Das kritische Dreitagsfieberexanthem der kleinen Kinder. Erg. inn. Med. **29**, 65. — *Greenthal, R.*, An unusual Exanthem occurring in infants. Amer. J. Dis. Childr. **23**, 63 (1922). — *Hoff, F.*, Die praktische Bedeutung des Blutbildes auf Grund neuerer Ergebnisse. Dtsch. med. Wschr. **4**, 1539 (1930). — *Kaichiro, Ikeda*, The nature of afebrile exanthema in infants with clinical observations. I. pediatr. Tokyo 1925. — *Keller, W.*, Röteln und andere akute infektiöse Erytheme und Exantheme. Neue dtsch. Klin. **9**, 393 (1932). — *Mittelstädt, W.*, Über Roseola infantum (Exanthema subitum). Klin. Wschr. **5**, 20 (1926). — *Noeggerath*, Beobachtungen und Versuche bei der diesjährigen Grippe. Klin. Wschr. **1929**, Nr 49/50, 1845. — *Park, J. H.*, u. *C. M. Jeffrey*, A peciular eruptive disease occurring in infancy. Amer. J. Dis. Childr. **23**, 521 (1922). — *v. Pfaundler*, Exanthema subitum in München. Münch. med. Wschr. **73**, 1016 (1926). — *Rietschel, H.*, Das kritische Dreitagefieberexanthem der kleinen Kinder. Pfaundler-Schlossmann, Handb. d. Kinderheilk. **2**, 262 (Literatur). 4. Aufl. — *Salomon, S.*, Über das Exanthema subitum. Dtsch. med. Wschr. **51**, 2152 (1925). — *Schilling, V.*, Physiologie der blutbildenden Organe. Handb. d. Physiologie **6**, Abt. 2 (1928) — Das Blutbild und seine klinische Verwertung. 7. und 8. Aufl. — Die biologische Leukocytenkurve als Spiegel des Krankheitsablaufes und ihre praktische Verwendung. Med. Klin. **28**, 283 (1932). — *Veeder, B. S.*, u. *T. C. Hempelmann*, A febrile exanthem occurring in Childhood. J. amer. med. Assoc. **77**, 1787 (1921). — *Willi, H.*, Exanthema subitum und Influenza. Schweiz. med. Wschr. **59**, Nr 38, 953. — *Zahorsky*, Roseola infantum. J. amer. med. Assoc. **61**, 1446 (1913).

Würzburg, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität in Oslo. — Chef: Prof. *Schiötz*.)

Welche Bedeutung hat der Geburtsmonat für die Zukunft des Kindes?

Von

Carl Schiötz und **Borgny Seland.**

Mit 4 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 8. Juni 1933.*)

In einer früheren, in „Nordisk hygienisk Tidsskrift" **1932**, H. 3—6, veröffentlichten Arbeit hat der eine der obigen Verfasser (*Schiötz*) die Geburtshäufigkeit in den einzelnen Kalendermonaten besprochen und hat sich dabei auf eine von 5 zu 5 Jahren aufgestellte Statistik von 1906/1910 bis 1921/1925 bezogen. Bei einer Aussprache in der Norwegischen Medizinischen Gesellschaft (s. die Verhandlungen dieser Gesellschaft, März 1933) hat man die Statistik bis 1926/1930 weiterführen können. Aus dieser Aussprache sei folgendes angeführt (vgl. Abb. 1, wo die Geburtshäufigkeit *pro Tag* in den *einzelnen Monaten der Jahrfünfte* angegeben ist): „Die verhältnismäßig bescheidenen Zahlen der Ordinaten sind zunächst durchschnittlich mit 30, und dann mit 5 zu multiplizieren, um zu dem großen Ziffernmaterial, das der Untersuchung zugrunde liegt, zu kommen" (Abb. 1).

Betrachten wir z. B. Juni, die oberste Kurve, finden wir hier in den Jahren 1906/1910 170 Geburten pro Tag. Für den Juni also $170 \times 30 = 5100$ Geburten, und in 5 Jahren das Fünffache = 25500 Geburten. Die Größe des Ziffernmaterials ist also als einwandfrei zu bezeichnen.

Die oberste Kurve 1906/1910 zeigt 2 Geburtengipfel, den einen im April, den anderen im September. Trotz des großen Materials macht die Kurve auf einen geübten Kurvenleser keinen — ich möchte sagen, biologisch vertrauenserweckenden Eindruck. Namentlich mutet die Septemberpyramide verdächtig an, und scheint mit einer Normalkurve wenig zu tun zu haben. Schneidet man den September-Oktobergipfel weg, wird die Kurve erheblich zuverlässiger; es ist ja auch eine statistisch bestätigte Erfahrung — ich verweise auf *Prinzing*, seine Kommentare zu schwedischen Untersuchungen —, daß diese isolierte Geburtenspitze im September und teilweise im Oktober auf einer traditionellen Häufung der Eheschließungen in der Weihnachtszeit beruht.

Dagegen muß das Aprilmaximum — demzufolge die Kinder ihre erste starke Entwicklung im Frühjahr und Sommer durchmachen — als durchaus biologisch angesehen werden. Und ein Novemberminimum muß für denkbar ungünstig gehalten werden, weil dann die erste Entwicklung der Kinder in den dunkelsten und kältesten Monaten erfolgt, und wir den Gipfel der Sterblichkeitskurve bekanntlich mitten im Winter (Januar-Februar) finden; die früher so gefürchteten heißen Sommermonate (Enteritis der künstlich Ernährten) haben jetzt ihren verhängnisvollen Charakter eingebüßt (Abb. 2).

Das Aprilmaximum und das Novemberminimum der Kurve 1 müssen also als biologisch angesprochen werden. Die isolierte Septemberspitze ist traditionell und künstlich.

Ferner muß man annehmen, daß eine große Amplitüde der Kurve, mit anderen Worten, eine große April-Novemberdifferenz vom Guten ist. Auf der obersten Kurve Abb. 1, 1906/1910, zeigt die Differenz nur 14% (180—154 = 26. Das macht 14% von 180). Weiter ersehen wir aus der obersten Kurve, daß der zweifellos künstliche Septembergipfel, der den Kindern nicht den besten Lebensanfang verspricht, das von uns als biologisch bezeichnete Aprilmaximum erheblich überragt.

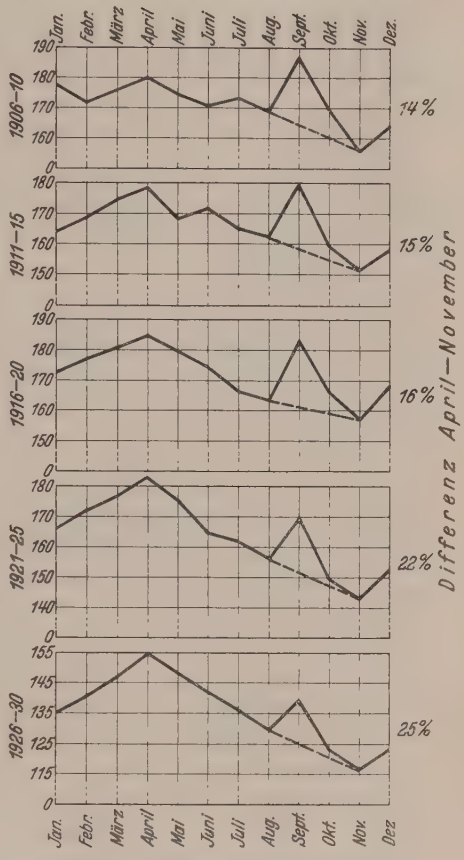


Abb. 1. Lebendgeborene pro Tag.

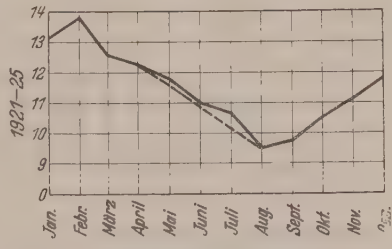


Abb. 2. Unter 1 Jahre Gestorbene pro Tag.

Schreiten wir nun weiter bis zur Zeit 1911/1915, so erscheint hier der Septembergipfel *etwas* weniger unbescheiden; er überragt den April-

gipfel nur um ein Weniges. Gleichzeitig ist die Amplitüde der Kurve[1] etwas größer geworden. Im Jahrfünft 1916/1920 nun ist das Septembermaximum geringfügig *unter* das Aprilmaximum gesunken, und die April-Novemberdifferenz ist bis auf 16% vorgeschritten.

In der Periode 1921/1925 finden wir eine stark betonte Weiterentwicklung in dieser zweifellos günstigen Richtung. Die Aprilspitze erhebt sich hoch über den gegen früher viel bescheideneren Septembergipfel. Die Differenz zwischen April und November hat jetzt die Höhe von 22% erreicht.

Und schließlich treten wir an die letzten Jahre der Statistik heran. Neue Ziffern, die mir in diesen Tagen freundlichst von der Sekretärin des Statistischen Zentralbüros, Fräulein *Julie Backer*, zugegangen sind, sagen uns folgendes: Die April-Novemberdifferenz ist mit ihren 25% größer denn je; die Septemberpyramide ist noch niedriger geworden, und wenn wir sie eliminieren, wie in den oberen Kurven geschehen, entsteht eine biologisch sehr vertrauenseinflößende und schöne Kurve."

Überall tritt uns also ein Aprilmaximum und ein Novemberminimum entgegen, und wir betonen abermals, daß die Geburt um den November herum, wegen des mittwinterlichen Gipfels der Sterblichkeitskurve, so ungünstig wie nur möglich ist, und daß die Geburt etwa im April bei dem zunehmenden Frühjahrslicht usw. als sehr günstig angesehen werden muß. Überall wird auch die Erfahrung gemacht, daß die Spätjahrkinder der Rachitis viel stärker ausgesetzt sind als die Frühjahrkinder; diese allgemein anerkannte Auffassung wird besonders stark von *Huldschinsky* betont: „Alle zwischen September und März geborenen Kinder müssen als für die Rachitis prädisponiert betrachtet werden." Der Ausspruch ist summarisch, kann aber auf jeden Fall so formuliert werden, daß vor allem die künstlich ernährten Spätjahrkinder besonders rachitisdisponiert sind, daß aber andererseits eine gute, kundige Säuglingspflege auch in hohem Maße prophylaktisch wirken kann.

Nun hat *P. P. Blonsky*, Moskau, eine Untersuchung des Körpergewichts und des Intelligenzquotienten bei Schulkindern angestellt, die zu verschiedenen Zeiten des Jahres geboren sind, und gemäß seinen Ergebnissen haben die März-Maikinder den höchsten Intelligenzquotienten und auch das beste Körpergewicht, während die Oktober-Dezemberkinder in beiden Beziehungen hintanstehen. Das Ergebnis ist insofern auffallend, als es ganz mit unseren Befunden, wonach April das biologische Geburtenmaximum, November das biologische Geburtenminimum ist, im Einklang zu stehen scheint. *Blonsky* verfügt jedoch über ein recht kleines Material, der Intelligenzquotient bezieht sich auf 453, die Gewichtsziffer auf 93 Kinder.

[1] Hinsichtlich der April—Novemberdifferenz.

Unter allen Umständen wäre es *von Interesse, zu untersuchen, ob sich auch bei uns nachweisen lasse, daß das in einer weniger günstigen Jahreszeit Geborenwerden wirklich bis in das schulpflichtige Alter hinein ernste Folgen nach sich ziehe.* Wir haben deshalb an zwei Osloer Volksschulen die Gesundheitskarten des Jahres 1930 nachgeprüft. Hier sei bemerkt, daß sämtliche Schulkinder der kommunalen Schulen Oslos alljährlich im März untersucht, und dabei in völlig entkleidetem Zustand auch gemessen und gewogen werden. Wir haben nun an der Ila-Schule und der Töien-Schule die Längen- und Gewichtsziffern mit derjenigen Norm zusammengestellt, die sich auf die Massenuntersuchung an allen Schulen im selben Jahre und im selben Monat, nämlich im März 1930, bezieht. Tab. 1. Wir kommen auf diese Weise zu einer zeitlich vollkommen genauen Vergleichsnorm, ein Umstand, der nicht stark genug betont werden kann, da in dieser Beziehung vielfach gesündigt wird. Die Gewichts- und Längenziffern unterliegen ja mit der Zeit starken Veränderungen, in Oslo ist es von 1920 bis 1925 und weiter bis 1930 zu gewaltigen Veränderungen (Steigungen) gekommen. Massennormen sind in jedem Jahrfünft für März berechnet: wir sind mithin in der glücklichen Lage, unser Material mit der Massennorm nicht nur genau desselben Jahres, sondern auch desselben Monats vergleichen zu können.

Tabelle 1.

Alter	Länge Volksschulen 1930		Gewicht Volksschulen 1930	
	Knaben cm	Mädchen cm	Knaben kg	Mädchen kg
7^1 Jahre	122,47	121,83	23,33	23,03
8 „	125,17	124,72	24,60	24,50
9 „	130,59	129,71	27,23	26,99
10 „	135,13	134,59	29,87	29,79
11 „	139,81	139,49	32,82	32,65
12 „	142,93	144,84	34,75	36,22
13 „	147,78	150,40	38,09	40,83
14 „	153,10	154,94	42,64	45,50
15 „	157,90	157,27	45,76	47,55
16 „	—	160,71	—	53,21

[1] Das ist $6^1/_2$—$7^1/_2$ usw.

Die Untersuchungen finden also im März statt. Wir haben der Berechnungen halber alle Ergebnisse auf den 15. März bezogen, und ferner alle Geburtstage der Kinder auf den 15. ihres Geburtsmonats verlegt. Auf diese Weise können wir das Alter der Kinder in ganzen Monaten angeben, ohne daß dadurch die Mittelergebnisse in irgendeiner Weise verschoben werden könnten. Das Alter aller im März geborenen Kinder unseres Materials läßt sich also genau in ganzen Jahren

angeben. Die im Januar geborenen Kinder sind alle genau 2 Monate älter als das bei der Märzuntersuchung vollendete Jahr angibt. Das Alter der im Oktober geborenen Kinder liegt genau 5 Monate über dem ganzen Jahr, das sie im März vollenden usw. Das Alter jedes Kindes in Jahren und Monaten anzugeben, haben wir für notwendig gehalten, um die Vergleiche mit der Norm um so zuverlässiger ausführen zu können. Anfänglich betrifft die Norm allerdings nur ganze Jahre, aber im vorliegenden Falle haben wir, um eine brauchbare Vergleichstabelle für jeden Monat zu finden, eine Sonderberechnung angestellt. Wir haben angenommen, daß die Längen- und Gewichtszunahme von dem einen vollendeten Jahre bis zum nächsten allmonatlich gleichmäßig mit $^1/_{12}$ der Gesamtjahreszunahme erfolgt. Ganz korrekt ist das nicht, denn die Längen- und Gewichtszunahme ist im Laufe des Jahres ungleichartig; da es sich aber nur um Millimeterwerte handelt, werden merkbare Fehler nicht entstehen. Als Beispiel sei angeführt: Unsere Norm für 8 Jahre[1] ist 125,17 cm für Knaben, die Norm für 9 Jahre ist 130,59 (Volksschulen 1930). Die Längenzunahme beträgt also 5,42 cm; der 12. Teil hiervon sind 0,45 cm, mithin erhalten wir als berechnete Norm für 8 Jahre und einen Monat 125,62 cm (125,17 + 0,45).

Bei der Bearbeitung der Gesundheitskarten berechneten wir zunächst Mittellänge und Mittelgewicht jeder Altersgruppe, nämlich für 7 Jahre 0 Monat, 7 Jahre 1 Monat usw., und zwar getrennt je für Knaben und Mädchen, worauf wir die Abweichung des Mittelwertes von der Monatsnorm in Prozenten dieser Norm ausrechneten. Beispielsweise zeigt der Normallängenwert für Knaben von 8 Jahren 1 Monat 125,62 cm, unser Mittelwert dieses Alters 127,57 cm, d. h. 1,55% mehr als die Norm. Setzt man nun die Norm gleich 100, lautet der Wert des erwähnten Alters auf 101,55.

Dann haben wir alle Kinder, deren Geburtstag im gleichen Monat ist, in eine Gruppe zusammengefaßt, und haben deren prozentische Abweichung von Länge und Gewicht der Norm berechnet, wobei wir berücksichtigt haben, daß die verschiedenen Altersstufen durch eine wechselnde Anzahl von Individuen vertreten sind. Das Ergebnis ist in der Tab. 2 niedergelegt.

Hier sieht man beispielsweise in der 1. Längenrubrik links, daß die im Januar geborenen Knaben eine relative Länge von 99,96 haben, wenn die Norm jedes einzelnen Alters gleich 100 gesetzt ist. Die Knaben, die im Oktober geboren sind, haben nach derselben Berechnung eine Länge von 101,08. In den Rubriken rechts haben wir eine statistische Korrektion, einen 3monatlichen sog. beweglichen Durchschnitt benutzt: Der Wert für Februar, 99,92, ist die Summe der anfänglichen Werte

[1] Tatsächlich $7^1/_2$—$8^1/_2$ Jahre.

Tabelle 2. Länge und Gewicht der untersuchten Schulkinder im Verhältnis zum Durchschnitt des Alters und in Beziehung zum Geburtsmonat (Töien-Schule und Ila-Schule).
Norm = 100.

Geburtsmonat	Anzahl der Kinder		Länge		Gewicht		3monatl. bewegl. Durchschnitt Länge		Gewicht	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Januar . . .	99	72	99,96	99,78	98,67	100,31	100,22	99,62	100,80	99,00
Februar . .	76	60	100,48	99,25	102,04	98,70	99,92	99,47	99,42	99,53
März	91	86	99,32	99,38	97,56	99,57	100,01	99,55	100,13	99,09
April	100	77	100,22	100,02	100,78	99,00	99,76	99,81	98,81	99,62
Mai	92	49	99,75	100,03	98,10	100,28	100,06	100,00	99,74	99,60
Juni	95	61	100,22	99,94	100,35	99,51	100,07	100,06	99,50	99,50
Juli	94	77	100,23	100,20	100,04	98,71	99,97	100,09	99,98	99,42
August . . .	101	62	99,46	100,13	99,56	100,05	99,78	100,14	99,29	99,82
September .	112	57	99,66	100,08	98,28	100,70	100,07	99,99	100,18	100,04
Oktober . .	102	80	101,08	99,76	102,69	99,36	100,25	99,75	100,29	99,74
November .	76	60	100,01	99,41	99,89	99,17	100,43	99,67	100,42	98,84
Dezember .	103	70	100,21	99,84	101,69	97,99	100,06	99,68	100,08	99,16
Summe:	1141	811								

für Januar, Februar und März (99,96 + 100,48 + 99,32) dividiert durch 3. Der Maiwert stellt die Mittelzahl der anfänglichen Werte für April, Mai, Juni usw. dar. Der Januarwert ist die Mittelzahl für Dezember, Januar und Februar.

Wir haben uns dieses Verfahrens bedient, weil die Kinderanzahl pro Monat doch immerhin so klein ist, daß ein Ausgleich etwaiger Zufälle als erforderlich erscheint. Im Laufe der Untersuchung haben wir je an beiden Schulen Kurven für relative Länge und relatives Gewicht hergestellt, und zwar nach den anfänglichen Zahlen und nach dem 3monatlichen beweglichen Durchschnitt. Eine Veröffentlichung aller dieser Kurven halten wir an dieser Stelle aus praktischen Gründen nicht für zweckmäßig. Wir beschränken uns auf die Bemerkung, daß die Ila-Schule höhere Werte zeigt als die Töien-Schule, ein Umstand, der uns keineswegs befremdet, da die Kinder der erstgenannten Schule einer sozial erheblich besserstehenden Bevölkerungsschicht angehören.

Sonst fühlen wir uns nicht veranlaßt, die Kurven der beiden Schulen getrennt wiederzugeben, sondern wollen uns darauf beschränken, ihre gemeinsame Mittelkurve vorzuführen, denn angenommenerweise müssen manche Schwankungen in den Kurven der beiden Schulen, isoliert betrachtet, trotz der statistischen Korrektion, zufälliger Art sein. Durch die Zusammenfassung der beiden Schulen erhalten wir ein Material von 1141 Knaben und 811 Mädchen, d. h. durchschnittlich von 163 Kindern pro Monat. Abb. 3a und 3b nach Tab. 2.

Hinsichtlich der verhältnismäßigen Länge herrscht zwischen den einzelnen Monaten ein außerordentlich geringer Unterschied. Die Kurve Abb. 3a bewegt sich dicht um die Norm 100 herum, nirgends erreicht sie nach oben 101 oder nach unten 99. Ferner laufen Knaben- und Mädchenkurve nicht parallel. Einen Grund für die Annahme eines tatsächlichen Unterschieds zwischen den beiden Geschlechtern in dieser Beziehung kennen wir jedenfalls nicht, und im ganzen muß sich darum als natürliche Folgerung ergeben, daß die unerheblichen Schwankungen nur rein zufälliger Art sind, kurz gesagt, daß *der Geburtsmonat keinen solchen Einfluß auf die Längenentwicklung der Schulkinder hat, daß ein Unterschied im Schulalter nachweisbar wäre.*

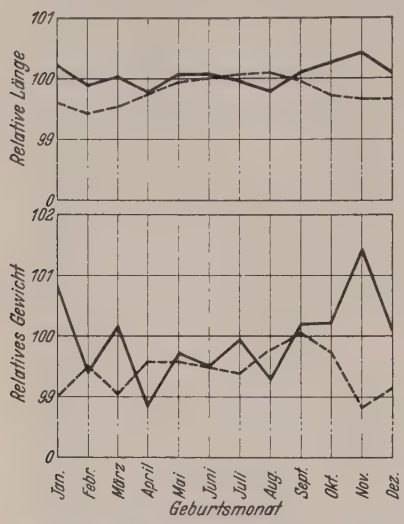


Abb. 3a und b. Volksschulen von Töien und Ila, Osla. Körperlänge und Körpergewicht von Kindern mit verschiedenem Geburtsmonat, im Verhältnis zur Oslo-Norm („100"). Dreimonatlicher beweglicher Durchschnitt. ♂ = ———. ♀ = — — — —.

Was den *Gewichts*unterschied betrifft (Abb. 3b), so sind die Schwankungen um die Norm herum zwar etwas stärker, gehen aber auch nur ausnahmsweise höher als 101 oder tiefer als 99. Die Schwankungen sind ferner ziemlich unregelmäßig und nehmen einen je für Knaben und Mädchen recht unregelmäßigen Verlauf. Eine Tendenz läßt sich mit Sicherheit oder mit Wahrscheinlichkeit nicht nachweisen. *Als Gesamtfolgerung finden wir also dasselbe wie hinsichtlich des Gewichtes.*

Wie oben erwähnt, hat *Blonsky* mitgeteilt, daß nicht nur das Körpergewicht, sondern auch der Intelligenzquotient je nach dem Geburtsmonat sich charakteristisch verschieden zeigte. Daß in einem Massenmaterial Parallelismus zwischen Körpergewicht, insofern auch Körperlänge, und der intellektuellen Entwicklung zutage tritt, ist an sich keineswegs überraschend, es ist vielmehr durch eine Reihe von Untersuchungen — die für Norwegen in Stavanger und Oslo, und im Auslande, besonders in Amerika, ausgeführt sind — nachgewiesen, daß sich die für ihr Alter am weitesten fortgeschrittenen Schulkinder *durchschnittlich* auch durch große Körperlänge und hohes Körpergewicht auszeichnen; dies ist das sog. *Porter*sche Gesetz.

Da unsere Untersuchungen keine charakteristischen oder sicheren Beeinflussungen des Geburtsmonats auf die Gewichts- und Längen-

entwicklung von Schulkindern dartun, halten wir einen Vergleich der intellektuellen Entwicklung je nach den verschiedenen Geburtsmonaten für überflüssig. Wir können nämlich — man merke wohl im Massenmaterial — von der Annahme ausgehen, daß auf jeden Fall Tüchtigkeit in der Schule, sicher aber auch der Intelligenzquotient, *durchschnittlich* mit der Körperentwicklung in Parallelismus stehen.

Kirsten Utheim-Toverud hat kürzlich Untersuchungen über die Höhe des Gewichtes Neugeborener in den verschiedenen Kalendermonaten veröffentlicht. Wir entnehmen ihrer Arbeit eine einzelne Kurve Abb. 4, wonach die im August geborenen Kinder die höchsten, die im September geborenen die nächsthöchsten Gewichtsziffern haben. Außerdem macht sich ein, wenn auch geringeres, Gewichtsmaximum im März geltend. Es ist sehr interessant, daß diese Befunde einen erheblichen Parallelismus mit früheren, von *Naess* und *Schiötz* gefundenen Ergebnissen hinsichtlich des Gewichts-Längenverhältnisses bei Schulkindern zeigen[1] (s. Z. Kinderheilk. **1933**, 758). Auch hat es große Bedeutung, daß man gewisse, mit 2 Maxima an nordischen Tuberkuloseheilstätten, besonders dem nördlichsten, verwandte Jahreszeitenunterschiede feststellen kann (Nord. med. tidsskrift **1929**, 423). Wollte man die Mütter der Neugeborenen untersuchen, würde man mit hoher Wahrscheinlichkeit ähnliche Unterschiede finden, wie sie die Kurve Abb. 4 für Neugeborene zeigt. Eine Schlußfolgerung zu ziehen, daß es gemäß dieser Kurve günstiger wäre, im August-September und im März geboren zu werden statt in den Monaten mit kleineren Gewichtsangaben, ist damit nicht gegeben. Allerdings hat die Sterblichkeitskurve Abb. 2 ihren Tiefpunkt im August-September, doch zeigt sie hohe Ziffern im März. Die Rachitisdisposition der Spätjahrkinder sowie das Mortalitätsmaximum im Februar zeigen zweifelsohne an, daß ein Geburtenminimum im November, Abb. 1, biologisch ist. Dasselbe gilt dem Geburtenmaximum im April.

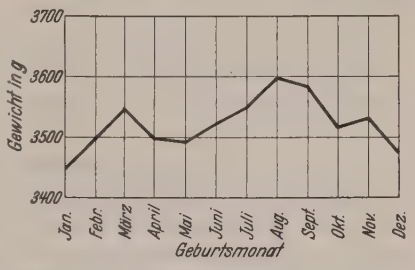


Abb. 4. Mittelgewicht von 2614 ausgetragenen Kindern, geboren von Müttern im Alter von 20—30 Jahren (Utheim-Toveruds Untersuchungen).

Zusammenfassend teilen wir mit, daß wir bei Untersuchungen an 2 Volksschulen in Oslo, von insgesamt 1952 Schulkindern, *im schulpflichtigen Alter* keinen Einfluß des Geburtsmonats auf die Längen- und Gewichtsentwicklung des Körpers haben feststellen können. Aber

[1] Entwicklung der Schülermaße während eines Jahres.

deshalb dürfen wir keineswegs das jüngere Alter, vor allem nicht die Säuglinge aus den Augen verlieren. Die Geburt im Herbst oder Winter (um den November herum) ist in Ansehung der Rachitisbedrohung und des Sterblichkeitsmaximums im Januar-Februar sicher als am wenigsten günstig anzusehen (Abb. 2). Die Geburt im Frühjahr (um den April herum) ist sicher am besten, da das zunehmende Tageslicht und das sommerliche Klima überhaupt der ersten Entwicklung besonders zugute kommen.

Die Entwicklung, die sich in den Jahrfünften von 1901—1930 in der Zunahme des Arilmaximums und der Abnahme des Novemberminimums der Geburtenkurve kundgibt, sind wir, wie schon früher gesagt, genötigt, als eine gute Entwicklung zu begrüßen.

Natürlich ist es möglich, daß eine etwaige nachteilige Wirkung des Geburtsmonats durch eine spätere gute Hygiene neutralisiert werde. Hieraus ließe sich vielleicht der Unterschied der mit verschiedenem Material erzielten Ergebnisse erklären. Ob dadurch aber der Unterschied der Befunde in Oslo und Moskau erklärt werden kann, ist natürlich eine offene Frage.

Wir danken Fräulein *Julie Backer*, Sekretärin im Statistischen Zentralbüro, für die uns hinsichtlich der statistischen Bearbeitung erteilten Anweisungen und Ratschläge.

Literaturverzeichnis.

Blonsky, P. P., Früh- und Spätjahrkinder. Jb. Kinderheilk. **74**, 115 (1929). — *Huldschinsky, K.*, Frühdiagnose und Frühtherapie der Rachitis. Med. Welt **1929**. 30. XI. — *Prinzing*, Handb. d. med. Statistik. Jena: Fischer 1930. — *Schiötz, C.*, Darstellung und kritische Bewertung der Ursachen für den Rückgang der Säuglingssterblichkeit. Nord. hyg. Tidsskrift. **13**, H. 3—6 (1932) — Verhandlungen der Medizinischen Gesellschaft, Oslo, März 1933. — *Utheim-Toverud, Kirsten* Können exogene Faktoren während der Schwangerschaft den Ernährungszustand des Kindes beeinflussen? Norsk. Mag. Laegevidensk. **1933**, Nr 2, 121.

Oslo, Hygienisches Institut.

(Aus der Kieler Universitäts-Kinderklinik. — Vorstand: Prof. *E. Rominger.*)

Viscosimetrische Untersuchungen an Blutplasma von Kindern.

VI. Mitteilung[1].

Zur Frage der Beziehungen zwischen Wasserbindung und Fließelastizität des Plasmas.

Von

Johannes Jochims.

Mit 4 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 20. Juni 1933.*)

Während normale Flüssigkeiten beim Fließen durch eine Capillare dem *Poiseuille*schen Gesetz gehorchen, findet sich bei zahlreichen kolloiden Lösungen ein abweichendes Verhalten: unter sonst gleichen Bedingungen ist das in der Zeiteinheit durchgeflossene Volumen nicht mehr dem Druck proportional, sondern nimmt rascher zu. Es besteht hier also eine Abhängigkeit des Viscositätskoeffizienten vom Geschwindigkeitsgefälle: je kleiner die Fließgeschwindigkeit, um so größer der Viscositätskoeffizient. Ein derartiges Verhalten bezeichnet man als Viscositätsanomalie oder Fließelastizität oder Strukturviscosität.

Auch das Blutplasma und Serum ist zweifellos fließelastisch, wenn auch die diesbezüglichen Untersuchungen bisher nicht zu einheitlichen Ergebnissen geführt haben. Es fragt sich dabei, ob man diese Anomalie bzw. deren Veränderung zur Charakterisierung des kolloiden Zustandes, z. B. der Wasserbindung, benutzen kann.

Die Deutung der Fließelastizität ist sehr schwierig. Es ist zweifellos ein sehr komplexes Phänomen (siehe z. B. *H. Freundlich*). Wie die Bezeichnung besagt, denkt man hierbei in erster Linie an den Einfluß elastischer Kräfte. Den Nachweis derartiger Elastizitätserscheinungen in Blutplasma und Serum erbrachte kürzlich *Blix* durch folgenden Versuch: Verschiebt man Plasma in einem horizontalen Capillarrohre in der einen oder anderen Richtung durch einen Druck, so sieht man nach Aufhören der Druckdifferenz eine Bewegung der Flüssigkeit in entgegengesetzter Richtung. — Derartige elastische Erscheinungen werden in

[1] I. Mitt.: Z. Kinderheilk. **50**, 333 (1930). II. Mitt.: Pflügers Arch. **227**, 759 (1931). III. Mitt.: Pflügers Arch. **230**, 255 (1932). IV. Mitt.: Z. Kinderheilk. **53**, 42 (1932). V. Mitt.: Z. Kinderheilk. **53**, 59 (1932).

vielen Fällen mit der Teilchenform der betreffenden Sole in Zusammenhang gebracht. Ein Abweichen von der Kugelform könnte auch bei den Bluteiweißkörpern in Betracht kommen (s. III. Mitteilung).

Aus den neueren Arbeiten zeigt sich aber immer deutlicher, daß das Phänomen der Fließelastizität bei verschiedenen Flüssigkeiten verschiedenes bedeuten kann. Nicht nur bei lyophilen Kolloiden kommt diese Erscheinung vor, sondern auch bei Suspensionen, wie Blut (*Hess*), oder bei sich entmischenden Systemen. So schlagen neuerdings *Wo. Ostwald* und *Malss* an Hand ihrer Beobachtungen von „emulsoider Strukturviscosität" vor, den Sammelbegriff Strukturviscosität zu unterteilen. — Es bedarf noch weiterer Forschungen, ehe man hier einigermaßen klar sieht und ehe man in einem speziellen Falle wie beim Serum oder Plasma aus den experimentellen Beobachtungen ins einzelne gehende Schlüsse etwa auf den kolloiden Zustand des Versuchsobjekts ziehen kann.

Zu diesen theoretischen Schwierigkeiten kommen methodische hinzu, so daß es notwendig ist, die Fließelastizität des Blutplasmas einer nochmaligen kritischen Betrachtung und experimentellen Bearbeitung zu unterziehen.

Als erster hat *Rothlin* aus dem Institut von *Hess* beobachtet, daß das Blutserum beim Fließen durch capillare Glasröhren eine — im Verhältnis zum defibrinierten Blut zwar nur geringgradige — Viscositätsanomalie aufweist. Dagegen fand *Netter* weder bei Pferdeserum noch bei Oxalatplasma merkliche Fließelastizität. Auch *Kessler* und *Lorenzen* kommen zu dem Ergebnis, daß in normalen wie in pathologischen Fällen von einer Fließelastizität bei Blutplasma und Serum keine Rede sein könne. Diesen letzteren Ergebnissen widersprechen die neuen Arbeiten von *Surányi*, die wiederum eine deutliche Fließelastizität im Blutplasma und Serum nachweisen.

Es liegt nahe, anzunehmen, daß diese entgegengesetzten Versuchsergebnisse irgendwie mit der Verschiedenheit der Methodik — teils wurde der *Hess*sche Apparat benutzt, teils das *Wi. Ostwald*sche Viscosimeter — zusammenhängen.

Nun sind gegen die Brauchbarkeit der *Hess*schen Methodik bei kleinen Drucken von *Wo. Ostwald* nicht unwesentliche Bedenken geltend gemacht worden. *Wo. Ostwald* weist darauf hin, daß im *Hess*schen Apparat die Geschwindigkeit nicht gleichmäßig ist, sondern von Null über ein Maximum wieder auf Null variiert. Dagegen erfolgt z. B. beim *Wi. Ostwald*schen Viscosimeter die Messung während einer annähernd stationären Deformation der Flüssigkeit, da ja 2 Zeitpunkte während des Fließens bestimmt werden. Beim *Hess*schen Apparat aber bedarf die Flüssigkeit eines gewissen Quantums von Anlauf- und Bremsenergie. Der Betrag, besonders der ersteren, wird relativ um so größer sein, je kleiner der Druck ist; ebenfalls fallen hier die Kräfte der Oberflächenspannung der Flüssigkeit und die Benetzungsschwierigkeiten um so mehr ins Gewicht. Durch diese Kräfte kann bei niederen Drucken leicht eine Fließelastizität vorgetäuscht werden. Jedenfalls wird hierdurch die Deutung der mit solchen Apparaten gemachten Messungen besonders erschwert.

Diese prinzipiellen Einwände gelten ebenfalls für die Apparatur von *Determann-Hess*, mit der *Surányi* gearbeitet hat. Derartige Störungen scheinen sich hier auch praktisch bemerkbar gemacht zu haben, wie aus der Versuchsbeschreibung hervorgeht.

Es erschien nach alledem geboten, mit einer weiteren Versuchsanordnung und einer möglichst einwandfreien Methodik die Druckabhängigkeit der relativen Viscosität des Blutplasmas nochmals zu prüfen. Hierzu schien mir das Überlaufviscosimeter von *Wo. Ostwald* und *Auerbach* am besten geeignet zu sein.

Die Apparatur besteht aus einem langen, senkrecht stehenden Fallrohr, aus dem die zu untersuchende Flüssigkeit unter ihrem eigenen hydrostatischen Druck durch eine Capillare ausfließt. Der hydrostatische Druck und damit auch die Fließgeschwindigkeit nimmt infolgedessen während des Versuches stetig ab. Das Fallrohr ist mit einer Skala (Millimeterteilung) versehen, deren Bezifferung von unten nach oben zunimmt. Die Flüssigkeit läuft durch einen Überlauf in ein Vorratsgefäß ab. Der Überlauf befindet sich in etwa gleicher Höhe wie der Nullpunkt der Skala, so daß der jeweilige im Fallrohr abgelesene Stand der Flüssigkeitssäule ein Maß für den treibenden Druck gibt.

Um bei den biologischen Flüssigkeiten mit möglichst geringen Versuchsmengen auszukommen, habe ich die Abmessungen der Apparatur kleiner gehalten als im Original. Das Fallrohr hat einen inneren Durchmesser von knapp 1 cm, die Skala geht von 0—50 cm. Die unterhalb des Nullpunktes befindlichen Glasteile, die die Flüssigkeit zur Capillare führen, sind kurz gehalten, um möglichst wenig toten Raum zu haben. Die Capillare, mit der diese Untersuchungen ausgeführt wurden, war etwa $4^1/_2$ cm lang, mit einem Durchmesser von ungefähr 0,4 mm. Einige Messungen wurden außerdem auch mit einer weiteren Capillare gemacht. Die Abmessungen der Apparatur sind so gehalten, daß der Reibungswiderstand der Flüssigkeit möglichst völlig in die Capillare verlegt ist. Ich brauchte für eine Messung rund 50 ccm Flüssigkeit. Um Temperaturkonstanz zu wahren, wurde das Fallrohr mit einem Wassermantel umgeben. Sämtliche Messungen wurden bei 19° gemacht.

Der Meßvorgang spielt sich folgendermaßen ab: Nachdem das Viscosimeter möglichst noch bis über die obere Markierungsgrenze des genau senkrecht aufgestellten Fallrohres mit der zu untersuchenden Flüssigkeit gefüllt ist und das Abfließen begonnen hat, wird eine Weg-Zeitkurve aufgenommen, wobei jede Wegmessung gleichzeitig eine Druckablesung darstellt: In regelmäßigen Zeiten (alle 20 Sekunden) wird der jeweilige Stand des Meniscus im Fallrohr abgelesen. Je niedriger der Meniscus tritt, um so langsamer wird das Ausfließen. Schließlich ist der Nullpunkt erreicht: es fließt keine Flüssigkeit mehr ab. Dieser Nullpunkt im Fallrohre liegt bei meinen Versuchen etwas höher als der Scheitelpunkt im Überlauf, was wahrscheinlich durch den Einfluß der auf der Seite des Überlaufes befindlichen, senkrecht stehenden Capillare bedingt ist. Der endgültige Nullpunkt ist praktisch nach etwa 2 Stunden erreicht. Auf diesen Nullpunkt, der also die Meniscusstellung im Fallrohre bei der Fließgeschwindigkeit 0 angibt, werden die gesamten Höhenablesungen bezogen.

Zur rechnerischen Auswertung der Meßzahlen wird folgendermaßen vorgegangen: Man bildet zunächst die Differenzen zweier aufeinanderfolgender

Höhenablesungen L_1 und L_2, in meinem Falle nach je einer Minute Durchlaufszeit; das gibt die Werte $L_1 - L_2 = \Delta_{1'}$, die in der 3. Spalte der Tabellen verzeichnet sind. Die dazwischen liegenden Ablesungen (alle 20 Sekunden) dienten nur zur Kontrolle und zur eventuellen Interpolation. Man ermittelt je 2 solche aufeinanderfolgende Differenzen: der jeweilige Mittelwert der Differenzen wird als $\overline{\Delta}_{1'}$ bezeichnet; er wird dem entsprechenden Werte von L zugeordnet (Spalte 4 der Tabellen). Dieser Mittelwert der Differenzen zwischen einer Ablesung und den beiden benachbarten gibt ein Maß für die bei der betreffenden Höhe L der Flüssigkeitssäule herrschende Fließgeschwindigkeit. Der Wert L wiederum ist ein Maß für den treibenden Druck (in Zentimeter Flüssigkeitssäule).

Die Viscosität ist nun nach den Gesetzen für die Strömung in Capillaren proportional dem Druck und umgekehrt proportional der Fließgeschwindigkeit. Man setzt daher als relatives Maß der Viscosität den Quotienten $\frac{L}{\overline{\Delta}_{1'}} = \eta$. So entstehen die Zahlen der 5. Spalte der Tabellen.

Bei normalen Flüssigkeiten ist dieser Quotient im Gebiet der laminaren Strömung eine konstante, vom Druck unabhängige Größe. Bei Flüssigkeiten mit anomaler Viscosität dagegen nimmt der Quotient mit fallendem Druck zu.

Die Untersuchungen wurden ausgeführt an Blutplasma von 2 gesunden Kindern und von 3 Kindern, die an fieberhaften entzündlichen Krankheiten litten, bei denen bekanntlich der Globulingehalt der Blutflüssigkeit erhöht ist. Außerdem wurde das Blutserum eines gesunden Kindes untersucht.

Das Serum oder Plasma wurde nach 1stündigem Zentrifugieren des Blutes vorsichtig abpipettiert. Zur Gerinnungshemmung diente Heparin, wie in den früheren Versuchen, und zwar wurden 32 mg Heparin auf 100 ccm Blut genommen. Hier seien einige Bemerkungen über die Brauchbarkeit des Heparins für derartige Zwecke eingefügt: Da es für die Deutung unserer Untersuchungen wichtig ist, daß das zur Gerinnungshemmung benutzte Mittel den kolloiden Zustand der Plasmaeiweißkörper soweit möglich unverändert läßt, muß auf Grund der neueren Arbeiten *A. Fischers* über die Einwirkung des Heparins auf die Bluteiweißkörper die Anwendbarkeit des Heparins von diesem Gesichtspunkt aus erneut geprüft werden. *A. Fischer* schließt ja aus seinen Untersuchungen, daß sich Serumalbumin mit Heparin vereinigt unter Bildung von Globulinen[1]. Das müßte sich auch bei der Viscosimetrie bemerkbar machen, da ja die Globuline die Viscosität des Plasmas oder Serums mehr zu erhöhen pflegen als das Albumin. Verwendet man also zur Gerinnungshemmung verschieden große Heparinmengen, so müßte man bei größerer Heparinkonzentration eine höhere relative Viscosität des Plasmas finden. Solche Untersuchungen hat *Langerfeld* an unserer Klinik ausgeführt. Er wird demnächst in seiner Dissertation darüber berichten. Hier sei nur so viel gesagt, daß zwar durch vermehrten Heparinzusatz eine gewisse Steigerung der Plasmaviscosität bewirkt werden kann, daß diese aber nur sehr gering ist und bei den Heparinkonzentrationen, die in dieser und in früheren Mitteilungen benutzt wurden, für die vergleichende Auswertung der Messungen praktisch völlig belanglos ist.

[1] Übrigens konnten *Henriques* und *Klausen* die nach *A. Fischer* zu erwartende Zunahme des Globulinwertes nach Heparinzusatz zu Serum nicht beobachten. Auch die neuen immunbiologischen Versuche von *Hooker* (J. of biol. Chem. **100**) führen zu einer Ablehnung der *A. Fischer*schen Anschauungen.

Meine Versuche mit dem Überlaufviscosimeter zeigen nun folgendes: Da alle Versuche im Prinzip völlig übereinstimmend verliefen, können sie gemeinsam besprochen werden. Die Meßergebnisse sind in Form von Druck-Viscositätskurven dargestellt in Abb. 1—5. Von den Tabellen, aus denen die Kurven gewonnen wurden, sind, um Platz zu sparen, nur einige Beispiele wiedergegeben (Tab. 1—4).

Tabelle 1.
Normales Blutplasma. Kind H. B., 11 Jahre alt. Eiweißgehalt 7,6%.

Min.	L in cm	$\Delta_{1'}$	$\overline{\Delta_{1'}}$	$\frac{L}{\overline{\Delta_{1'}}}$
0	49,8			
		6,65		
1	43,15		6,23	6,93
		5,80		
2	37,35		5,40	6,91
		5,0		
3	32,35		4,68	6,91
		4,35		
4	28,0		4,05	6,91
		3,75		
5	24,25		3,50	6,93
		3,25		
6	21,0		3,05	6,89
		2,85		
7	18,15		2,63	6,90
		2,40		
8	15,75		2,25	7,00
		2,10		
9	13,65		1,98	6,89
		1,85		
10	11,8		1,70	6,94
		1,55		
11	10,25		1,47	6,97
		1,39		
12	8,86		1,275	6,95
		1,16		
13	7,7		1,08	7,13
		1,0		
14	6,7		0,94	7,14
		0,86		
15	5,84		0,80	7,30
		0,74		
16	5,1		0,695	7,34
		0,65		
17	4,45		0,615	7,24
		0,58		
18	3,87		0,535	7,23
		0,49		
19	3,38		0,46	7,35
		0,43		
20	2,95		0,40	7,38
		0,37		
21	2,58		0,35	7,37
		0,33		
22	2,25		0,305	7,38
		0,28		
23	1,97		0,265	7,43
		0,25		
24	1,72		0,235	7,32
		0,22		
25	1,50		0,20	7,50
		0,18		
26	1,32			

Tabelle 2.
Blutplasma bei Bronchitis. Kind U. T. Blutsenkung stark beschleunigt.

Min.	L in cm	$\Delta_{1'}$	$\overline{\Delta_{1'}}$	$\frac{L}{\overline{\Delta_{1'}}} = \eta_s$	$\frac{\eta_s}{\eta_0}$
0	49,7				
		5,5			
1	44,2		5,15	8,58	—
		4,8			
2	39,4		4,56	8,64	—
		4,32			
3	35,08		4,10	8,56	—
		3,88			
4	31,2		3,64	8,57	—
		3,4			
5	27,8		3,25	8,55	—
		3,1			
6	24,7		2,9	8,52	—
		2,7			
7	22,0		2,53	8,70	—
		2,35			
8	19,65		2,25	8,73	—
		2,15			
9	17,5		2,03	8,62	—
		1,9			
10	15,6		1,81	8,62	2,27
		1,71			
11	13,89		1,61	8,69	2,29
		1,51			
12	12,38		1,45	8,54	2,25
		1,38			
13	11,0		1,29	8,53	2,24
		1,2			
14	9,8		1,13	8,67	2,28
		1,05			
15	8,75		1,00	8,75	2,30
		0,95			
16	7,8		0,88	8,86	2,33
		0,81			
17	6,99		0,775	9,02	2,38
		0,74			
18	6,25		0,70	8,93	2,35
		0,66			
19	5,59		0,625	8,94	2,35
		0,59			
20	5,00		0,555	9,01	2,37
		0,52			
21	4,48		0,50	8,96	2,36
		0,48			
22	4,00		0,45	9,11	2,40
		0,42			
23	3,58		0,40	8,95	2,36
		0,38			
24	3,20		0,355	9,01	2,37
		0,33			
25	2,87		0,31	9,26	2,44
		0,29			
26	2,58		0,28	9,22	2,43
		0,27			
27	2,31		0,255	9,06	2,38
		0,24			
28	2,07		0,225	9,20	2,42
		0,21			
29	1,86		0,20	9,25	2,43
		0,19			
30	1,67		0,18	9,28	2,44
		0,17			
31	1,50		0,16	9,38	2,47
		0,15			
32	1,35				

Tabelle 3.
Blutplasma bei lobärer Pneumonie. Kind I. R.

Min.	L in cm	$\Delta_{1'}$	$\overline{\Delta_{1'}}$	$\frac{L}{\overline{\Delta_{1'}}} = \eta_s$	$\frac{\eta_s}{\eta_0}$
0	49,8	} 5,3			
1	44,5	} 4,8	} 5,05	8,81	—
2	39,7	} 4,15	} 4,48	8,86	—
3	35,55	} 3,75	} 3,95	9,00	—
4	31,8	} 3,30	} 3,53	9,01	—
5	28,5	} 3,05	} 3,175	8,98	—
6	25,45	} 2,65	} 2,85	8,93	—
7	22,8	} 2,40	} 2,525	9,03	—
8	20,4	} 2,20	} 2,30	8,87	—
9	18,2	} 1,90	} 2,05	8,88	—
10	16,3	} 1,75	} 1,825	8,93	—
11	14,55	} 1,50	} 1,625	8,95	2,36
12	13,05	} 1,38	} 1,440	9,06	2,38
13	11,67	} 1,25	} 1,315	8,87	2,33
14	10,42	} 1,12	} 1,185	8,79	2,31
15	9,3	} 0,95	} 1,035	8,99	2,37
16	8,35	} 0,85	} 0,90	9,28	2,44
17	7,5	} 0,77	} 0,81	9,26	2,44
18	6,73	} 0,73	} 0,75	8,97	2,36
19	6,00	} 0,62	} 0,675	8,89	2,34
20	5,38	} 0,55	} 0,585	9,20	2,42
21	4,83	} 0,50	} 0,525	9,20	2,42
22	4,33	} 0,46	} 0,48	9,02	2,37
23	3,87	} 0,40	} 0,43	9,00	2,37
24	3,47	} 0,35	} 0,375	9,25	2,43
25	3,12	} 0,31	} 0,33	9,45	2,49
26	2,81	} 0,29	} 0,30	9,37	2,47
27	2,52	} 0,25	} 0,27	9,33	2,46
28	2,27	} 0,23	} 0,24	9,46	2,49
29	2,04	} 0,19	} 0,21	9,71	2,56
30	1,85	} 0,17	} 0,18	10,28	2,71
31	1,68	} 0,14	} 0,155	10,84	2,86
32	1,54				

Tabelle 4.
Normales Blutserum. Kind E. B., 7 Jahre alt. Eiweißgehalt 7,9%.

Min.	L in cm	$\Delta_{1'}$	$\overline{\Delta_{1'}}$	$\frac{L}{\overline{\Delta_{1'}}} = \eta_s$	$\frac{\eta_s}{\eta_0}$
0	48,75				
		} 6,80			
1	41,95		} 6,33	6,63	—
		} 5,85			
2	36,10		} 5,45	6,62	—
		} 5,05			
3	31,05		} 4,68	6,63	—
		} 4,30			
4	26,75		} 4,03	6,64	—
		} 3,75			
5	23,0		} 3,50	6,57	—
		} 3,25			
6	19,75		} 3,00	6,58	—
		} 2,75			
7	17,0		} 2,58	6,59	—
		} 2,40			
8	14,60		} 2,215	6,59	1,73
		} 2,03			
9	12,57		} 1,90	6,62	1,74
		} 1,77			
10	10,80		} 1,635	6,61	1,74
		} 1,50			
11	9,3		} 1,40	6,64	1,75
		} 1,30			
12	8,0		} 1,20	6,67	1,76
		} 1,10			
13	6,9		} 1,025	6,73	1,77
		} 0,95			
14	5,95		} 0,88	6,76	1,78
		} 0,81			
15	5,14		} 0,76	6,76	1,78
		} 0,71			
16	4,43		} 0,65	6,82	1,79
		} 0,59			
17	3,84		} 0,545	7,05	1,86
		} 0,50			
18	3,34		} 0,46	7,26	1,91
		} 0,42			
19	2,92		} 0,40	7,30	1,92
		} 0,38			
20	2,54		} 0,36	7,06	1,86
		} 0,34			
21	2,20		} 0,31	7,10	1,87
		} 0,28			
22	1,92		} 0,265	7,25	1,91
		} 0,25			
23	1,67		} 0,23	7,26	1,91
		} 0,21			
24	1,46		} 0,195	7,49	1,97
		} 0,18			
25	1,28				

Vorweggenommen sei die Besprechung der Kontrolluntersuchungen. Glycerin-Wassergemische, deren Viscosität etwa der des Blutplasmas entsprach, zeigten ein völlig normales Verhalten: die Druck-Viscositätskurve verläuft waagerecht. Bei Drücken unterhalb etwa 1,3 cm Wasser werden die Meßfehler zu groß. Auch gewinnt in diesem Druckbereiche die oben erörterte Erscheinung des „Klebenbleibens" an Einfluß. Die Viscositäts-Druckkurve von Wasser zeigt bei niederen Drücken ebenfalls geradlinigen Verlauf (Abb. 1). In einem etwas höheren Druckgebiet (oberhalb 14 cm Flüssigkeitsdruck) steigt sie mit dem Drucke leicht an. was wohl durch Turbulenz zu erklären ist.

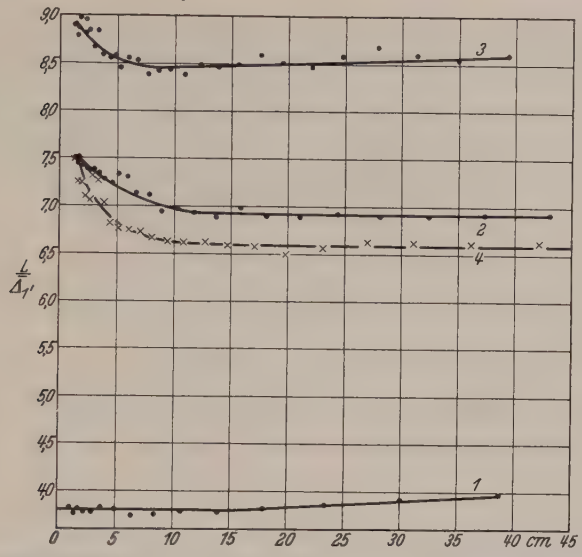


Abb. 1. Druck-Viscositätskurven. Abszisse: treibender Druck in Zentimeter Flüssigkeit. Ordinate: „relative Viscosität" $\frac{L}{\Delta_{1'}}$. *Kurve 1* = Wasser; *Kurve 2* = normales Blutplasma H. B. (s. auch Tab. 1); *Kurve 3* = normales Blutplasma A. W.; *Kurve 4* = normales Blutserum E. B. (s. auch Tab. 4).

Beim Blutplasma haben die Viscositätsdruckkurven eine ganz charakteristische Form. Die Kurve verläuft in einem ausgedehnten oberen Druckbereich waagerecht und steigt im untersten Druckbereich erst allmählich, dann kräftiger an. Das bedeutet: Die Viscosität des Blut-

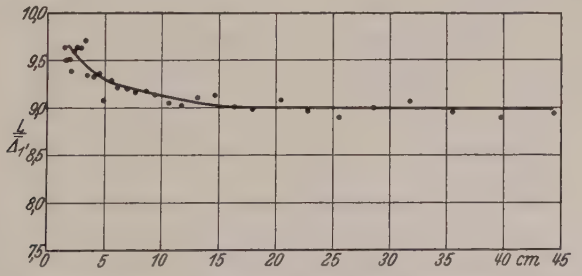


Abb. 2. Druck-Viscositätskurve. Blutplasma eines Bronchitiskranken U. T. (s. auch Tab. 2).

plasmas verhält sich in einem größeren Gebiet völlig normal; hier gilt das *Poiseuille*sche Gesetz. Dieses Gebiet reicht unter den hier durchgeführten Meßbedingungen von mindestens 45 cm Flüssigkeitsdruck bis hinunter zu rund 10 cm Flüssigkeitsdruck. Bei noch niedrigeren Druckwerten dagegen läßt sich in allen Fällen eine anomale Viscosität im Sinne einer Fließelastizität des Blutplasmas nachweisen.

Auffallenderweise finden sich keine wesentlichen Unterschiede im Kurvenverlauf zwischen den beiden normalen Blutplasmen und den pathologischen. Man hätte vermuten können, daß bei den letzteren Plasmen, deren Fibrinogengehalt zweifellos erhöht sein dürfte, die Viscositätsanomalie viel ausgeprägter sei als bei den normalen. In der Tat ist die Kurve bei den pathologischen Plasmen etwas stärker gekrümmt, aber der Unterschied ist nicht sehr deutlich.

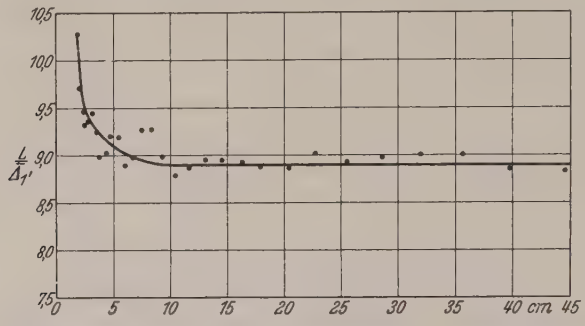


Abb. 3. Druck-Viscositätskurve. Blutplasma eines Pneumoniekranken J. R. (s. auch Tab. 3).

Daß nicht das Fibrinogen für den Kurvenverlauf verantwortlich ist, geht eindeutig aus folgendem hervor: Normales Blutserum (Abb. 1 und Tab. 4) hat prinzipiell den gleichen Kurvenverlauf wie das Plasma.

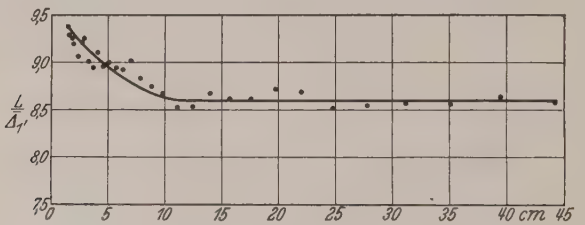


Abb. 4. Druck-Viscositätskurve. Blutplasma bei Meningitis tuberculosa, Kind D.

Um ein besseres Bild von dem Ausmaß der Viscositätsanomalie des Plasmas zu bekommen, sind in 3 Beispielen die gefundenen $\frac{L}{\Delta_{1'}} = \eta_s$ — Werte des Plasmas in Beziehung gebracht zu den dem gleichen hydrostatischen Druck entsprechenden $\frac{L}{\Delta_{1'}} = \eta_o$-Werten des Wassers. Es wurde hierfür nur der Druckbereich unter 15 cm Flüssigkeitsdruck benutzt, da erst in diesem Druckbereich das Wasser einen waagerechten Kurvenverlauf gibt. Dividiert man in diesem Versuchsbereich die

η_s-Werte des Plasmas durch den des Wassers, so erhält man einen Quotienten, der nunmehr die relative Viscosität im üblichen Sinne, im Vergleich zu Wasser = 1 angibt.

Diese Berechnung ist in die 6. Spalte der Tab. 2, 3 und 4 eingetragen. Es zeigt sich, daß die bei niederen Drucken gemessenen Abweichungen der Viscosität nur recht geringen Grades sind. So ist in Tab. 2, in dem noch „normalen" Druckbereich von 15,6 cm, in welchem also die Kurve waagerecht verläuft, die relative Viscosität des Plasmas 2,27, während sie am höchsten Punkt der Kurve 2,47 ist. Die maximale Abweichung der relativen Viscosität beträgt hier also 0,2. Beim normalen Blutserum (Tab. 4) steigen die $\frac{\eta_3}{\eta_0}$-Werte von 1,73 auf 1,97 an. Und in Tab. 3, die das Plasma mit der größten Viscositätsanomalie betrifft, liegt die maximale Abweichung etwa um 0,5 über den druckunabhängigen Zahlen.

Vergleichen wir diese Ergebnisse mit denen der Literatur: Zunächst die mit dem *Wi. Ostwald*schen Viscosimeter durchgeführten Untersuchungen. *Netter* hatte bei Serum und Plasma keine Fließelastizität nachweisen können. Er arbeitet aber in einem Druckbereich, der erst oberhalb 1,4 cm Hg (= rund 19 cm Wasser) anfängt. Da die Viscositätsanomalie sich in meinen Versuchen erst im Druckgebiet unterhalb von rund 10 cm Wasser bemerkbar macht, widersprechen sich diese Ergebnisse nicht. Im Gegenteil stimmen meine Versuche mit denen von *Netter* insofern überein, als auch er in dem Druckgebiet, der dem waagerechten Teil meiner Kurven entspricht, keine Fließelastizität findet.

Lorenzen arbeitete mit dem *Wi. Ostwald*schen Viscosimeter in einem Druckbereich zwischen 20 cm und 3 cm Wasser-Manometerdruck, einem Druckbereich also, der durchaus in das Gebiet unseres gebogenen Kurvenverlaufs hineinreicht. Bei einem Wasserdruck von 3 cm Wasser wäre nach meinen Versuchen mit einem Anstieg der relativen Viscosität um etwa 0,1 bis höchstens 0,14 zu rechnen. Ein derartiger Anstieg liegt beim *Wi. Ostwald*schen Viscosimeter zweifellos außerhalb der Fehlergrenzen. *Lorenzen* hat 67 Fälle untersucht; hiervon ergeben 7 Fälle ein sicheres Ansteigen (um mindestens 0,13) der relativen Viscositäten bei dem niedrigsten Treibdruck von 3 cm Wasser. In 7 weiteren Fällen findet sich ebenfalls bei den niedrigsten Drucken ein Anstieg, der jedoch nur als fraglich gewertet sei. In den übrigen 53 Fällen allerdings läßt sich keine Viscositätsanomalie feststellen. Es macht sich demnach immerhin in einem nicht zu vernachlässigenden Prozentsatz der Fälle eine deutliche Fließelastizität geltend, wenn man auch mit *Lorenzen* in der Mehrzahl seiner Fälle keine Fließelastizität nachweisen kann. Hier zeigen sich methodisch bedingte Unterschiede, deren Wesen noch ungeklärt ist. Jedenfalls aber weisen für die Praxis die Untersuchungen von *Lorenzen* darauf hin, daß bei der Viscosimetrie mit dem *Wi. Ostwald*schen Viscosi-

meter die Fließelastizität von Serum und Plasma anscheinend nur eine geringere Rolle spielt.

Nun zu den Ergebnissen, die mit dem *Hess*schen Apparat gewonnen worden sind. Die Druckviscositätskurven von *Rothlin* sind den meinen prinzipiell ganz ähnlich. Er untersuchte die Viscosität des Serums verschiedener Tiere (Kaninchen, Rind usw.) in einem Druckbereich zwischen 49,9 und 0,5 cm Hg. Im gesamten oberen Teil dieses Druckgebietes bleibt die relative Viscosität konstant, die Kurve verläuft also horizontal. Bei niedrigeren Drucken steigt dann die Kurve erst allmählich, zuletzt steiler an; es ergeben sich Anstiege der relativen Viscosität, die maximal bei den verschiedenen Seren zwischen 0,1 und 0,3 liegen. Sie sind also von der gleichen Größenordnung wie in meinen Versuchen. Diese anomale Viscosität macht sich in den *Rothlin*schen Versuchen schon bei Drucken von 3 cm Hg deutlich bemerkbar; die Aufwärtsbiegung der Kurve setzt also früher ein als bei meinen Versuchen. Andererseits fand auch *Drossbach*, der Menschenserum mit dem *Hess*schen Apparat untersuchte, bis zu Drucken von 1 cm Hg herunter noch keine Fließelastizität. Diese Unterschiede mögen zum Teil durch das verschiedene Versuchsmaterial (Menschenserum—Tierserum) bedingt sein.

Aus dem Rahmen aller bisherigen Versuche heraus fallen die Versuche von *Surányi*, besonders, soweit es sich um Versuche an Plasma handelt. *Surányi* hat seine Viscositätsdruckkurven unter Abänderung des Meßverfahrens von *Determann-Hess* bis zu Druckwerten verfolgt, die für diese Apparatur als sehr klein angesehen werden müssen. Er findet bei normalem menschlichen Blutplasma eine Fließelastizität von sehr viel größerem Ausmaß. Innerhalb des Druckbereichs von 72 cm Hg (rund 980 cm Wasser) und 7 cm Wasser steigen die relativen Viscositätswerte um 0,5—1,0 an, z. B. von 1,7 auf 2,7. Auch verläuft die Viscositätsdruckkurve im Prinzip anders, sie läuft auch im oberen Druckbereich nicht waagerecht, sondern steigt z. B. vom Wert 1,8 bei 980 cm Wasserdruck auf 2,0 bei rund 40 cm Druck. (Die Druckwerte, die der Autor teils in Millimetern Hg angibt, großenteils aber als Sinuswerte, habe ich auf die gleiche Größe umgerechnet.) Auffallend ist ferner bei den *Surányi*schen Versuchen die große Diskrepanz zwischen Plasma (Heparin) und Serum der gleichen Versuchsperson: die Druckviscositätskurve des Serums verläuft sehr viel flacher (nähert sich damit der Kurvenform der andern Untersucher mehr an).

Zur Erklärung dieser unterschiedlichen Ergebnisse kann die Besonderheit des Versuchsmaterials wohl kaum ausreichen: *Surányi* untersucht das Blut von Säuglingen: es ist nicht anzunehmen, daß das Plasma gesunder Säuglinge sich in dieser Hinsicht so sehr viel anders verhält als das der Personen anderer Altersstufen. Man muß vielmehr auch hier annehmen, daß das an der Methode selbst oder an deren Modifikation liegt.

Um bei niederen Drucken untersuchen zu können, hat *Surányi* das Viscosimeter so montiert, daß es nicht nur senkrecht, sondern auch in beliebigen Winkeln zwischen 0 und 90° stehen konnte. Auf diese Weise konnte die durch die Schwere der Flüssigkeit gegebene treibende Kraft in bestimmter Weise abgestuft werden. Die Sinusse des Winkels, multipliziert mit 30 (dem Druck bei Vertikalstellung des Apparates), geben den jeweiligen Quecksilberdruck in Millimetern an.

Eine derartige Modifikation erscheint mir als nicht ganz unbedenklich. Die wechselnde Winkelstellung der Capillare kompliziert die Versuchsbedingungen zweifellos; zum mindestens ist es fraglich, ob bei den niederen Drücken noch die einfache Sinusfunktion gilt. Wahrscheinlich spielen in diesem Druckbereich die eingangs erwähnten Anlauf- und Bremskräfte schon beträchtlich mit hinein. Zur Entkräftung derartiger Einwände wäre es zum mindesten nötig, ausdrücklich eine Eichung der Apparatur mit einer Flüssigkeit, die die gleiche Viscosität hat wie Blutplasma und die sicher nicht anomal fließt, also z. B. Glycerin, auszuführen. Übrigens schreibt *Surányi* selbst über seine Methode, daß man, „wenn auch nicht quantitative, so doch bei aufmerksamer Arbeit leidlich zufriedenstellende Resultate erzielen kann".

Nach dieser vom Autor selbst gegebenen Stellungnahme wird man nur mit Vorbehalt die quantitativen Unterschiede bei den verschiedenen Krankheitszuständen betrachten, wie sie *Surányi* und *Sonnauer* dann beschreiben.

Gegenüber den bei normalen Kindern gefundenen, durch Fließelastizität bedingten Abweichungen der relativen Viscosität um 0,5—1,0 finden *Surányi* und *Sonnauer* bei Toxikosen (es handelt sich hierbei fast ausschließlich um parenterale, auf Infekte zurückzuführende Intoxikationen) höhere Abweichungen, nämlich Anstiege um 0,5—1,6. Im Gegensatz dazu sind bei hydrolabilen, dystrophischen Säuglingen die Anstiege geringer, nur 0,3—0,4. Wenn sich diese quantitativen Unterschiede mit einer einwandfreien Methode wiederfinden lassen, so sind sie zweifellos sehr bemerkenswert, wenngleich ihre Deutung noch schwierig bleibt. Da sich das Blutplasma bei Infekttoxikosen (die man nicht ohne weiteres den alimentären Toxikosen gleichstellen kann, s. IV. Mitteilung) in seinem kolloidchemischen Verhalten im allgemeinen sehr dem annähert, wie man es auch sonst bei Infekten findet, so ist es immerhin auffällig, daß meine Versuche beim Plasma von Infektkranken keine solchen höheren Abweichungen ergaben.

Sieht man von dieser quantitativen Seite ab, so besteht, wie oben auseinandergesetzt wurde, *Suányis* Feststellung, daß das Blutplasma und Serum bei niedrigen treibenden Drücken fließelastisch sei, zweifellos zu Recht. Das Ausmaß der Fließelastizität ist aber je nach der angewandten Methode sehr verschieden. Die Methoden können schon

nach dem oben Gesagten nicht als gleichwertig angesehen werden. Zum Teil bleiben die unterschiedlichen Ergebnisse, die man mit den verschiedenen Methoden erhält, noch unaufgeklärt.

Immerhin wird man gut tun, bei den Deutungen viscosimetrischer Serum- und Plasmastudien, welche mit den üblichen Viscosimetern, wie etwa dem von *Wi. Ostwald*, gemacht worden sind, erneut an diese Komplikation zu denken. Beim *Wi. Ostwald*schen Viscosimeter, dessen mittlerer Druck meist bei 8—10 cm Wasser liegt, käme diese Viscositätsanomalie, wenn auch in besonders geringem Ausmaß, immerhin schon in Frage. Insofern bedarf auch die quantitative Auswertung in unserer 3. Mitteilung einer gewissen Einschränkung. Man darf, wie ich auch in meinen früheren Arbeiten betont habe, die Werte, welche man mit solchen Viscosimetern ermittelt, immer nur vergleichend verwenden.

Es erscheint mir nach alledem jedenfalls noch verfrüht, aus dem jeweiligen Grade der Fließelastizität eines Plasmas unmittelbar auf den Grad der Wasserbindung zu schließen und aus einer Erhöhung oder Erniedrigung der Fließelastizität eine entsprechende Vermehrung oder Verminderung der Wasserbindung der kolloiden Bestandteile des Plasmas abzulesen, wie das *Surányi* tut. In meiner III. Mitteilung habe ich auseinandergesetzt, wieviel Vorsicht schon geboten ist, wenn man aus den Zahlen der relativen Viscosität einen Einblick in den Wasserbindungszustand der Bluteiweißkörper gewinnen will, und daß man dabei unterscheiden muß zwischen statischer (Adsorptions-) und mechanischer (Immobilisierungs-) Wasserbindung. Man könnte bei einer Übertragung dieser Gedankengänge auf das Problem der Fließelastizität noch am ehesten annehmen, daß dann die Fließelastizität ein Ausdruck für den mechanischen Anteil der Wasserbindung wäre. Jedoch sind derartige Schlüsse und ihre Anwendung für klinische Zwecke noch nicht spruchreif.

Zusammenfassung.

Da die bisherigen Untersuchungen über die Fließelastizität des Blutserums und Plasmas je nach der benutzten Methode zu verschiedenen, teils einander entgegengesetzten Ergebnissen geführt haben, wurde mit einer weiteren Versuchsanordnung (Überlaufviscosimeter) diese Frage nochmals bearbeitet. Es wird festgestellt, daß Blutplasma gesunder und infektkranker Kinder im Druckbereich zwischen 45 cm Wasser und rund 10 cm Wasser dem *Poiseuille*schen Gesetz gehorcht. Bei den noch niedrigeren Treibdrücken macht sich allmählich eine deutliche Fließelastizität geltend, deren Ausmaß aber verhältnismäßig gering ist. Beim normalen Blutserum finden sich die gleichen Verhältnisse. Ein Unterschied im Ausmaß der Fließelastizität zwischen normalem Plasma und solchem, das von Infektkranken stammt, ließ sich nicht mit Sicherheit nachweisen.

Die bisher benutzten Methoden und die Aussichten für die Verwertung der Fließelastizität zur Charakterisierung des kolloiden Zustandes des Plasmas werden kritisch erörtert.

Literaturverzeichnis.

Blix, Biochem. Z. **257**, 180 (1933). — *Drossbach*, Z. exper. Med. **34**, 373 (1923). — *Fischer, A.*, Biochem. Z. **244**, 464 (1932). — *Freundlich, H.*, Capillarchemie **2** (1932). 4. Aufl. — *Henriques* u. *Klausen*, Biochem. Z. **254**, 414 (1932). — *Kessler, R.*, Arch. Gynäk. **138**, 634 (1929). — *Lorenzen*, Viscositätsmessungen am Blutplasma und Serum unter Berücksichtigung des Elastizitätsfaktors. Inaug.-Diss. Kiel 1932. — *Netter, H.*, Pflügers Arch. **210**, 460 (1925). — *Ostwald, Wo.*, Kolloid-Z. **36**, 162 (1925). — *Ostwald, Wo.*, u. *Malss*, Kolloid-Z. **63**, 61 (1933). — *Ostwald, Wo.*, u. *Auerbach*, Kolloid-Z. **41**, 56 (1927). — *Rothlin*, Z. klin. Med. **89**, 233 (1920). — *Surányi, J.*, Arch. Kinderheilk. **97**, 59 (1932). — *Surányi* u. *Sonnauer*, Arch. Kinderheilk. **97**, 152, 230 (1932).

Kiel, Universitäts-Kinderklinik.

Beitrag zur Kenntnis und zur Therapie des Mongolismus.

Von
Professor Dr. med. et phil. **Erich Stern.**

(*Eingegangen am 22. Juni 1933.*)

Die alte Auffassung, daß es sich bei dem Schwachsinn lediglich um einen mehr oder weniger ausgesprochenen Intelligenzdefekt handele, und daß der Schwachsinn nur von hier aus zu verstehen sei, hat sich als unhaltbar erwiesen. Der Schwachsinn ist vielmehr eine Störung, die die Persönlichkeit in ihrer psychophysischen Totalität betrifft, wobei in vielen Fällen der Intelligenzdefekt nur ein besonders auffallendes, ja vielleicht das hervorstechendste Symptom darstellt. Die Prüfung der Intelligenz, so wichtig sie auch ist, genügt daher allein keineswegs, um uns Aufschluß über den Zustand des Schwachsinnigen zu verschaffen. Die einzelnen Fälle, die uns begegnen, haben offenbar klinisch eine ganz verschiedene Bedeutung, vor allem aber scheint es eine Vielheit von Ursachen zu geben, die zur Entstehung der Schwachsinnszustände führen.

Als eine *relativ einheitliche Gruppe* hebt sich die *mongoloide Form* des Schwachsinns heraus, einheitlich sowohl in bezug auf die Erscheinungsform wie vermutlich auch in bezug auf die Ursachen. Schon rein äußerlich sind die Mongoloiden leicht zu erkennen. In allen ausgeprägten Fällen sehen wir die Schrägstellung der Lidspalten, die nach der Nasenspitze zu konvergieren. Dabei findet sich in vielen — durchaus nicht in allen — Fällen ein Strabismus, auffallend ist die lange und sehr dicke Zunge, die bisweilen aus dem Mund hervorkommt und den Mundschluß verhindert; dabei ist die Zunge stark rissig, so daß man von einer „Landkartenzunge" spricht. Wir sehen ferner in außerordentlich vielen Fällen eine Überstreckbarkeit der Gelenke, besonders der Mittelhand-Fingergelenke, eine schlaffe, schwammige Muskulatur der Extremitäten. In vielen Fällen ist der Leib mehr oder weniger aufgetrieben, die Bauchmuskulatur schwach.

Unter einem größeren Material von Schwachsinnigen, die ich in den letzten Jahren gesehen habe, befanden sich auffallend viele vom Typus der Mongolen. Angeregt durch die von *von Wieser* und anderen berichteten Erfahrungen mit der Röntgentherapie sowie über die capillarmikroskopischen Untersuchungen und die Therapie mit Organ-

präparaten habe ich diesen Fällen eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt und sie eingehend verfolgt. Ich möchte über die dabei von mir gemachten Beobachtungen und die eingeleitete Behandlung hier berichten.

Fall 1. Johannes G., geb. 12. XII. 1925. Vater von Beruf Feldschütz, jetzt pensioniert, geboren Oktober 1857, also bei der Geburt des Kindes bereits 68 Jahre alt, vollkommen greisenhaftes Aussehen, Mutter geboren März 1882, bei der Geburt des Kindes also über 43 Jahre alt, klein, verwachsen. Altersunterschied der Eltern 25 Jahre. Das Kind kam nach 8jähriger kinderloser Ehe, ohne daß Geburten oder Schwangerschaften voraufgegangen waren. Auch nachher keine Schwangerschaft mehr. Vater war in erster Ehe mit gesunder Frau verheiratet, von der er 5 Töchter hat, die alle gesund sind, nur eine sei „ein bißchen durcheinander". Das Kind selbst wurde nach normaler Zeit geboren; Entbindung durch Kaiserschnitt. Gehen lernte es erst mit $2^1/_2$ Jahren, erste Sprechversuche mit 3 Jahren. Das Kind ist außerordentlich ängstlich und erregt, sehr unruhig, Mutter klagt, daß sie es gar nicht allein lassen könne, daß es sie ständig in Bewegung halte. Kommt zuerst zur Untersuchung im Juni 1932. Näßt noch ein, läßt auch häufig noch Stuhlgang in die Hose. Auch bei der Untersuchung geht Urin ab, obwohl das Kind, wie die Mutter betont, vorher abgehalten worden ist. Stuhlgang meist sehr hart, oft verstopft. Lutscht an dem Finger. Kann sich allein nicht anziehen, ißt auch nicht allein, muß noch immer gefüttert werden. Schlaf unruhig, schreit nachts, hat aber nie Krämpfe gehabt. Die Mutter meint, das Kind habe ein sehr gutes Gedächtnis, wisse und behalte alles.

Körperliche Untersuchung: Größe 113 cm, Gewicht 18,8 kg (unbekleidet). Leib aufgetrieben. Darm gefüllt. Lunge und Herz o. B. Besonderer neurologischer Befund nicht zu erheben. Typisch mongoloider Ausdruck, dicke, rissige Zunge. Mund steht ständig auf. Hände, besonders Finger sehr plump, Zähne schlecht. Röntgenbild der Sella turcica ergibt keine Veränderung, Knochenkerne normal, Pupillen reagieren gut auf Licht und Akkommodation, kein Chvostek, Facialis o. B. Leichte Dermographie. Gang sicher und gut. Haut auffallend trocken und rauh, besonders im Gesicht, und an den Streckseiten der Extremitätengelenke.

Psychisch: Kind ist außerordentlich ängstlich. Will sich kaum ausziehen lassen, will sich nicht hinlegen, setzt sich immer wieder auf und ruft nach der Mutter. Sprache sehr schlecht, spricht nur einzelne Worte sehr unverständlich: Mutter, artig, sauber, fort, Bahn, Lade usw. Sprachverständnis scheint, soweit sich das Kind heute untersuchen und prüfen läßt, leidlich zu sein. Im allgemeinen verhält sich das Kind ruhig, klammert sich aber immer an die Mutter an. Gegen eine Untersuchung der Capillaren sträubt sich das Kind derart, daß heute die Untersuchung nicht durchgeführt werden kann.

Röntgenbefund: Schädelbild normal, Entwicklung der Knochenkerne entspricht dem Alter. Capillaren (einige Tage später untersucht): Schlingen sehr zart, Zirkulation deutlich sichtbar. Neben normalen Formen zahlreiche verzogene Formen, aber keine schweren Hemmungsbildungen im Sinne des archicapillären Zustandsbildes.

Eltern, Geschwister, Heredität. Die Angaben hierüber beziehen sich auf 18 Kinder, von denen 8 männlichen, 10 weiblichen Geschlechtes sind. Bei Beginn der Beobachtung schwankte das Alter der Kinder zwischen 2; 9 (2 Jahren 9 Monaten) und 11; 11.

Berücksichtigt man das Alter der Eltern bei der Geburt des mongoloiden Kindes, so zeigt sich, daß nur in 3 Fällen (16,7%) die Eltern unter 30 Jahre alt waren, während in 13 Fällen, d. h. 72,22% der Vater, in 7 Fällen, d. h. 38,89% die Mutter über 35 Jahre alt war. Die Geburt des mongoloiden Kindes erfolgte also *in fast $^3/_4$ aller Fälle, wenn wenigstens einer der beiden Elternteile in der zweiten Hälfte der Zeugungsperiode stand.* Nimmt man die Fälle, in denen einer der Eltern über 40 Jahre war, so ergeben sich 5 oder 27,77%, das ist aber mehr als ein Viertel. Diese Zahlen sind außerordentlich hoch, wenn man sie mit den entsprechenden Zahlen für die Eltern normaler Kinder vergleicht. Nach einer Zusammenstellung, die ich dem Buche von *Charlotte Bühler* „Der menschliche Lebenslauf als psychologisches Problem" (Leipzig, S. Hirzel 1933) entnehme, ist der Vater nur in 41,3% der Fälle über 35 Jahre alt (gegen 72,2% bei unseren Fällen), die Mutter in 23,2% (gegen 38,89%). Diese Zahlen beziehen sich auf Österreich, sie lauten für Sachsen 26,4% bzw. 16,1%, sind dort also noch günstiger als für unsere Patienten. Auch für die Fälle, in denen ein Elternteil über 40 Jahre alt war, ergeben sich Unterschiede; die entsprechenden Zahlen sind für Österreich 22,5%, für Sachsen 12,1%. Stellt man den von uns gewonnenen Zahlen die Zahlen anderer Fälle von Schwachsinn gegenüber, so ergeben sich auch hier Unterschiede. Unter 42 Schwachsinnsfällen waren in 17 Fällen ein Elternteil über 35 Jahre, d. h. 40,48%, eine Zahl also, die ganz erheblich unter der für die Eltern mongoloider Kinder berechneten Zahl liegt. In einem unserer Fälle war die Mutter 9 Jahre älter als der Vater, in den übrigen 17 Fällen waren die Väter älter, wobei der Altersunterschied zwischen einem und 25 Jahren schwankte; in 7 Fällen betrug er 5 Jahre und mehr (38,89%). Das *Zeugungs- bzw. Gebäralter der Eltern mongoloider Kinder liegt relativ hoch, eine Tatsache, die nicht unwichtig erscheint:* die Annahme, daß es sich bei dem Mongolismus um eine Folge der Erschöpfung der Generationsvorgänge handele, wird dadurch zwar in keiner Weise bewiesen, erfährt aber doch eine gewisse Stütze.

Sieht man, welchen Platz die Mongoloiden in der Geschwisterfolge einnehmen, so ergibt sich, daß sie in 6 Fällen, d. h. 33,33% erste Kinder sind. In einem Fall sind der Geburt des mongoloiden Kindes 12, in einem Fall 7, in 2 Fällen 5 Schwangerschaften voraufgegangen. In 6 Fällen hatte die Mutter eine oder mehrere Fehlgeburten vor dem Patienten gehabt. In 5 Fällen war die 1. Schwangerschaft nach mehr als 4jähriger Ehe eingetreten, davon war in 3 Fällen das mongoloide Kind das erste. In all diesen Fällen hatten die Eltern nach ihrer Angabe ein Kind gewünscht, also keine konzeptionsverhütenden chemischen Mittel angewandt. Ich habe danach auch in einer Reihe anderer Fälle gefragt, aber nur einmal eine bejahende Antwort erhalten. Das scheint

mir wichtig, da in letzter Zeit auch gelegentlich behauptet worden ist, die Zunahme der Fälle von Mongolismus, die ja zweifellos zu beobachten ist, ginge darauf zurück, daß die heute häufiger als früher angewandten *chemischen Antikonzipientien* zu einer Keimesschädigung führten und damit auch als eine *Ursache des Mongolismus* in Betracht kommen könnten. Unsere Fälle liefern für diese Auffassung jedenfalls *keine Stütze.*

Der *Verlauf der Schwangerschaft* war in allen von uns beobachteten Fällen normal, insbesondere waren in keinem Fall — danach habe ich besonders gefragt — während der Gravidität Erscheinungen von Hyperaemesis oder von Osteomalacie aufgetreten. In einem Fall ist der Patient eine Frühgeburt im 8. Monat, in allen anderen Fällen waren die Kinder ausgetragen. Der Geburtsakt selbst verlief normal in 10 Fällen, d. s. 55,6%, die Geburt wird als schwer und vor allem lange dauernd in 5 Fällen, d. s. 27,78%, bezeichnet; in einem Falle mußte die Entbindung durch Kaiserschnitt, in 2 Fällen mittels Zange stattfinden. In 3 Fällen, d. h. 16,67%, wird berichtet, daß das Kind bei der Geburt asphyktisch gewesen ist, in einem Fall, daß das Geburtsgewicht außerordentlich groß war, während in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle das Geburtsgewicht extrem niedrig gewesen ist. In einem Falle hatte die Mutter schon einmal ein mongoloides Kind, das zugleich ein angeborenes Vitium cordis hatte, an dem es auch zugrunde gegangen ist.

Was die *hereditäre Belastung* angeht, so läßt sich in 13 Fällen, d. h. also 72,22%, eine solche überhaupt nicht nachweisen. Diese Zahl ist, verglichen mit anderen Schwachsinnsfällen, außerordentlich gering. In 2 Fällen war der Vater Alkoholiker; auch diese Zahl von 11,1% ist sehr gering im Vergleich mit anderen Fällen. In einem Fall war der Vater früher Opiumraucher. Eine Belastung durch die Eltern kommt also nur in 3 Fällen oder 16,67% in Betracht. In einem weiteren Fall war der Bruder der Mutter schwachsinnig, in einem anderen war ein Vetter des Vaters an Schizophrenie erkrankt. Den letzteren Fall kann man wohl ausscheiden, so daß sich eine Belastung maximal in 4 Fällen, d. s. 22,22%, also noch nicht in einem Viertel der Fälle ergibt. Man wird also wohl sagen können, daß die *erbliche Belastung beim Zustandekommen der mongoloiden Störung keine wesentliche Rolle spielt.*

Wir gehen nun auf die Darstellung der Ergebnisse der körperlichen Untersuchung über. Es bedarf wohl an dieser Stelle keiner besonderen Betonung, daß in jedem Falle von Schwachsinn eine eingehende Gesamtuntersuchung notwendig ist, daß man sich keinesfalls mit einer Intelligenzprüfung begnügen darf, daß diese vielmehr nur Bedeutung besitzt innerhalb einer klinischen Untersuchung. In 12 Fällen wurde das Gewicht festgestellt. Dabei ergaben sich relativ erhebliche Untergewichte der Kinder. In 8 Fällen betrugen sie mehr als 1,5 kg, in 6 Fällen

mehr als 2,5 kg, in 5 Fällen mehr als 3 kg. Als normal war das Gewicht nur in einem Fall zu bezeichnen. Die Mongoloiden sind also im allgemeinen *körperlich schlecht entwickelt.* Bei den gleichen 12 Kindern wurde auch die Körperlänge notiert; hier ergaben sich relativ große Unterlängen. Rechnet man die Differenzen bis zu + 2 cm nicht an, so ergibt sich also in 9 Fällen ein Zurückbleiben des Körperwachstums. Die hier gegebenen Zahlen (s. Tab. 2) beziehen sich auf Gewicht und Größe bei Beginn der Behandlung.

Das auffallendste Symptom, das wohl auch der ganzen Störung den Namen gegeben hat, die *Schrägstellung der Lidspalten*, war in allen von uns beobachteten 18 Fällen vorhanden, und zwar 14mal in stärkster Ausprägung, 1mal etwas weniger stark und 3mal schwächer aber noch deutlich erkennbar. Die dicke, rissige *Zunge* fand sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle. In 2 Fällen war die Zunge normal, während in 2 anderen Fällen das Symptom nur mäßig ausgeprägt war. In 14 von 18 Fällen, d. h. in 77,78%, waren die *Zähne* schlecht. Auffallend war in einigen Fällen, in welchem Umfange die Milchzähne abgefault waren. An weiteren Symptomen nenne ich die Überstreckbarkeit der Gelenke, besonders der Finger und Zehengelenke, die nur in 3 Fällen fehlte, dann die bisweilen zu findende Rauheit und Trockenheit der Haut. Fast in allen Fällen erschien die Schilddrüse auffallend klein. Die Untersuchung der inneren Organe bot nicht viel Besonderes; nur in 3 Fällen ergaben sich Nebenbefunde von seiten des Herzens oder der Lunge. Auch die Untersuchung des Nervensystems, die in allen Fällen besonders eingehend durchgeführt wurde, bot nichts Besonderes, von 3 nebensächlichen Befunden abgesehen.

Besonderen Wert legten wir auf die *Untersuchungen der Capillaren*, die ähnlich, wie dies von *Jaensch*, *Wittneben* u. a. beschrieben worden ist, am Nagelfalz des rechten Ringfingers untersucht wurden. Wir bedienten uns dabei zur Untersuchung des Leitzschen Capillarmikroskopes mit photographischer Einrichtung. In 9 Fällen = 50% fanden wir schwerste Störungen im Sinne des archicapillären Zustandsbildes. In 2 weiteren Fällen war dieses noch erkennbar, aber weniger deutlich ausgesprochen; in den übrigen 7 Fällen erwies sich die Capillarentwicklung als weniger gestört, die Capillaren waren zart, fein, zeigten neben Hemmungsformen auch normale Formen. Wirklich normale Capillaren waren in keinem der untersuchten Fälle zu finden.

In 17 Fällen wurden *Röntgenaufnahmen vom Schädel und Handgelenk* gemacht. Dabei ergaben sich in 6 Fällen Veränderungen der Sella turcica, d. s. 35,3%, also mehr als ein Drittel der Fälle. In 3 Fällen ergab sich eine Verzögerung, in einem Falle eine Beschleunigung in der Entwicklung der Knochenkerne, Befunde, die sich im Sinne eines Hypo- bzw. Hyperthyreoidismus verwenden lassen.

Eine Reihe von Nebenbefunden sind aus der Tab. 2, letzte Spalte, ersichtlich, es braucht auf sie nicht weiter eingegangen werden.

Wir ergänzen diese Befunde nunmehr durch die *anamnestischen Angaben* der Eltern. Da ergibt sich zunächst, daß die Kinder mit einer Ausnahme auffallend spät laufen, sämtlich spät sprechen gelernt haben. In $^2/_3$ der Fälle fällt der Beginn des Laufens in das 3. Lebensjahr, des Sprechens in eine noch spätere Zeit. Die beiden Punkte: Beginn des Laufenlernens und Beginn des Sprechenlernens, sind für die Beurteilung der kindlichen Entwicklung ganz allgemein von größter Bedeutung. Eine Verzögerung in der Ausbildung dieser beiden Funktionen sollte in jedem Falle zu denken geben und eine eingehende Untersuchung und Beobachtung des Kindes zur Pflicht machen.

Der Appetit der Kinder wird im allgemeinen als gut bezeichnet, hingegen fällt auf, daß eine relativ große Zahl von Kindern erst spät dazu kommt, selbständig essen und trinken zu können. In 8 von 18 Fällen, d. s. 44,4%, wird darüber Klage geführt, daß die Kinder an Verstopfung leiden, eine Erscheinung, die sich in einer Reihe von Fällen als überaus hartnäckig und störend erweist. Wie aus der Tabelle des weiteren ersichtlich ist, sind die Kinder erst spät oder gar nicht zur Sauberkeit zu erziehen, sie nässen sehr lange ein, und in 3 Fällen wird auch der Kot ins Bett bzw. in die Hose entleert. Der Schlaf ist in der Mehrzahl der Fälle gut, in 5 Fällen unruhig. In 9 Fällen, d. h. in der Hälfte der Zahl der beobachteten Fälle, sind die Kinder sehr unruhig, so daß sie dauernder Beaufsichtigung und Pflege bedürfen, ein Moment, das an die Angehörigen große Anforderungen stellt. Nur 5 Kinder können sich allein anziehen, der Rest ist entweder ganz unselbständig oder bedarf jedenfalls der Hilfe durch die Angehörigen. Man kann also ganz allgemein sagen, daß die *Mongoloiden sehr hohe Anforderungen an ihre Familie stellen*, daß sie außerordentlich pflege- und hilfsbedürftig sind, daß sie, wenn überhaupt, erst sehr spät zur Selbständigkeit kommen. Auffallend ist die große Häufigkeit der Neigung zu Katarrhen der oberen Luftwege. Diese wird, meist spontan, in $^2/_3$ der Fälle angegeben. Neigung zu Darmstörungen (abgesehen von der bereits oben erwähnten Verstopfung) findet sich hingegen nicht.

Die *Feststellung des psychischen Status* stößt in nahezu allen Fällen auf sehr große Schwierigkeiten. Die übliche Intelligenzprüfung läßt sich bei der Mehrzahl der Kinder nicht durchführen, sie scheitert schon an den sprachlichen Schwierigkeiten, dann aber auch daran, daß die Aufgaben sich als ungeeignet erweisen. Man muß also anders vorgehen. Die Art und Weise, wie wir uns um eine Aufstellung des psychischen Status bemüht haben, kann an dieser Stelle nicht eingehender geschildert werden. Wir fassen hier nur ganz kurz das Wesentliche zusammen. Im Vordergrunde steht die Prüfung des *Sprachvermögens*

und des *Sprachverständnisses*. Die motorische Seite der Sprache wurde durch Nachsprechenlassen einfacher und schwierigerer Worte geprüft, der Wortschatz durch Benennenlassen von Gegenständen und durch einfache Definitionsfragen, durch Fragen nach dem Zweck von Gegenständen des täglichen Bedarfes. Sehr geeignet für die Prüfung des geistigen Entwicklungsstandes der von uns untersuchten Kinder scheint mir das Montessori-Material zu sein, das Einpassen von Figuren und Körpern, das Zusammenlegen von Stäbchen, das Sortieren von Farben usw. Auch einfache Baukästen, insbesondere Bilderbaukästen, ferner die üblichen Spielsachen (Ball, Puppe usw.) sind als Prüfungsmaterial zu verwenden. Von den neueren Prüfungsserien, die systematisch durchprobiert worden sind und die eine zahlenmäßige Auswertung gestatten, käme am ehesten das Verfahren von *Charlotte Bühler* und *Hildegard Hetzer* (das Tests für das Säuglings- und Kleinkindesalter angibt) in Frage. In einzelnen Fällen wurde es von uns erprobt, in anderen Fällen wurden einzelne der hier angegebenen Aufgaben verwandt. Von einer systematischen Durchführung in der Mehrzahl der Fälle mußte Abstand genommen werden.

Die Ergebnisse der psychologischen Untersuchung sind kurz in der folgenden Tab. 1 zusammengestellt. Wir sehen, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Sprache sehr schlecht ausgebildet ist, daß sie in einigen Fällen ganz oder nahezu ganz fehlt. Fast immer ist sie sehr undeutlich, schwer verständlich, ist der Wortschatz gering, wird nur in einzelnen Worten, kaum je in Sätzen gesprochen. Auch das Sprachverständnis ist mangelhaft entwickelt; nur in 3 Fällen kann das Sprachverständnis als gut bezeichnet werden, in 8 Fällen ist es recht schlecht. Auch die Fähigkeit des Kindes, sich mit einfachen Spielsachen zu beschäftigen, ist sehr gering entwickelt, nur in einem Fall konnten wir sie als gut bezeichnen. Die Mehrzahl der Kinder erweist sich als unruhig, und zwar vielfach in so hohem Maße, daß auch die Untersuchung dadurch erschwert ist. Fast alle Kinder waren ängstlich und scheu, ein Teil von ihnen trotzig oder läppisch. Im allgemeinen aber sind sie gutartig, Fälle von Bösartigkeit, wie man sie sonst nicht selten bei Schwachsinnigen beobachtet, haben wir unter den Fällen von Mongolismus kaum gesehen.

Überblickt man das Gesamtergebnis der Untersuchung, so gewinnt die Auffassung, daß es sich beim Mongolismus um eine Störung handelt, bei der endokrine Schädigungen eine Rolle spielen, eine gewisse Wahrscheinlichkeit. Das klinische Bild scheint dafür zu sprechen. Wir beobachten relativ häufig eine Reihe von Erscheinungen, wie wir sie auch bei endokrinen Störungen sehen. Die Trockenheit und Rauheit der Haut, die geringe Widerstandsfähigkeit der Zähne, die Schlaffheit der Gelenke, die Capillarstörungen, die Verengerung der Sella turcica,

Tabelle 1. Psychischer Status bei Beginn der Beobachtung.

Lauf. Nr.	Alter bei der ersten Untersuchung	Sprache	Sprachverständnis	Spiel	Ruhig, unruhig	Ängstlich	Trotzig, läppisch	Bemerkungen
1	$6^1/_2$	unentwickelt, unverständlich; wenig Worte	sehr gering	verständnislos	unruhig	ängstlich	—	—
2	4; 5	fehlt fast ganz	sehr gering	gar nicht	unruhig	stumpf	—	—
3	6; 5	sehr undeutlich; geringer Wortschatz	mäßig	schwierig	unruhig	ängstlich	trotzig	—
4	2; 9	fehlt	sehr gering	verständnislos	unruhig	ängstlich	—	—
5	9; 6	sehr schlecht, Bellen, unverständlich	leidlich	malt, baut, Pupp.	wechselnd ruhig	nicht ängstlich	leicht wütend	—
6	4; 8	kaum verständlich	leidlich	mangelhaft	ruhig	freundl., schücht.	—	—
7	7; 2	schlecht	leidlich	mangelhaft	unruhig	ängstlich, scheu	—	—
8	3; 2	fehlt fast ganz	sehr schlecht	mangelhaft	unruhig	ängstlich	—	—
9	4; 1	sehr schlecht	schlecht	mäßig	ruhig	ängstlich	—	—
10	4; 10	undeutlich	schlecht	mäßig	unruhig	ängstlich	trotzig	—
11	8; 3	gut	gut	mäßig	unruhig	ängstlich	läppisch	—
12	11; 11	stottert	gut	leidlich	ruhig	indifferent	—	JP: Rückstand 4 Jahre
13	8	relativ gut	gut	gut	ruhig	zutraul.,zerstreut	—	—
14	3; 11	schlecht	leidlich	schlecht	unruhig	ängstlich, scheu	—	—
15	2; 10	fehlt	fehlt	fehlt	unruhig	ängstlich	—	—
16	7; 6	schlecht	leidlich	schlecht	wechselnd	scheu	läppisch	JO: 0,54
17	3; 9	sehr schlecht	schlecht	schlecht	unruhig	scheu	—	—
18	6; 4	schlecht	leidlich	mäßig	ruhig	sehr ängstlich	—	—

Tabelle

Lauf. Nr.	Alter bei Beginn der Behandlung	Dauer der Behandlung Monate	Größenzunahme cm	Gewichtszunahme g	Stuhl	Urin	Sprache	Sprachverstä
1	$6^1/_2$	9	2	100	sauber	nicht gehalten	etwas gebessert	etwas erwe
2	4; 5	—	—	—	—	nicht gehalten	fehlt fast ganz	sehr gering
3	6; 5	—	—	—	sauber	sauber	sehr gebessert	sehr gebess
4	2; 9	20	12	1300	sauber	sauber	etwas gebessert	etwas gebe
5	9; 6	30	16,5	6400	sauber	sauber	sehr gebessert	gut
6	4; 8	13	7	1200	sauber	sauber	sehr gebessert	gut
7	7; 2	14	4	1400	sauber	sauber	sehr gebessert	gut
8	3; 2	24	15	6600	sauber	sauber	sehr gebessert	gut
9	4; 1	7	1	−200	sauber	sauber	nicht wesentlich gebessert	mäßig
10	4; 10	12	—	—	sauber	näßt noch ein	sehr gebessert	gut
11	8; 3	9	—	—	sauber	näßt noch ein	gut	gut
12	11; 11	5	—	—	sauber	sauber	besser	gut
13	8	5	+	—	sauber	sauber	gut	gut
14	3; 11	5	—	—	sauber	sauber	etwas gebessert	etwas gebe
15	2; 10	10	3	200	nicht sauber	nicht sauber	fehlt	gering
16	7; 6	11	2	350	sauber	sauber	gebessert	leidlich
17	3; 9	—	—	—	sauber	nicht sauber	—	—
18	6; 4	—	—	—	—	—	—	—

Hemmung oder Beschleunigung in der Entwicklung der Knochenkerne. In einer Reihe von Fällen ließen wir außerdem Blutuntersuchungen nach der interferometrischen Methode ausführen (in dem Institut von Prof. *Paul Hirsch*, Oberursel im Taunus); die Ergebnisse der Untersuchung stimmten in der Mehrzahl der Fälle mit dem Gesamtbild durchaus überein und ergaben einen erhöhten Abbau einzelner drüsiger Organe. Auf Einzelheiten gehe ich an dieser Stelle nicht weiter ein, da mein Material hier noch zu klein ist und die Ergebnisse später in anderem Zusammenhang verwertet werden sollen. Jedenfalls haben wir keinen Fall von Mongolismus gesehen, in dem der Abbau nach der interferometrischen Methode sich als normal erwies.

Bei dieser Sachlage schien es immerhin angezeigt, eine Therapie zu versuchen. Diese mußte zunächst einmal in einer Behandlung mit endokrinen Präparaten bestehen, zum anderen haben wir, angeregt durch die Veröffentlichungen von *von Wieser* (Wien) die Kinder einer

Erfolg der Behandlung.

Spiel	Ruhig, unruhig	Ängstlich	Veränderung der Capillaren	Bemerkungen
ing	unruhig	ängstlich	unverändert	ungebessert
nicht	unruhig	stumpf	Nachreifung der Capillaren	kein wesentlicher Erfolg unbehandelt 2 Jahre
	ruhig	interessiert	Rückgang b. Nichtbehandl.	gebessert
eblich besser	ruhiger	mehr Interesse	Nachreifung der Capillaren	gebessert
essert	ruhig	mehr Interesse	Nachreifung der Capillaren	gebessert
essert	ruhig	interessiert	Nachreifung	gebessert
	ruhig	interessiert	Nachreifung	gebessert
	ruhig	rege	Nachreifung	gebessert
lich	ruhig	wenig Interesse	unverändert	kein wesentlicher Erfolg
	unruhig	Interesse	sehr zart, gestreckt	gebessert
ig	etwas ruhiger	mehr Interesse	unverändert	kein wesentlicher Erfolg
lich	ruhig	etwas mehr Interesse	unverändert	kein wesentlicher Erfolg, Behandlung abgebroch.
	ruhig	viel mehr Interesse	unverändert	keine erhebl. Besserung, zu kurze Behandlung
lich	ruhiger	stumpf	nicht wesentlich verändert	fraglich
echt	unruhig	stumpf	unverändert	leicht gebessert
essert	wechselnd	interessierter	unverändert	fraglich
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—

Röntgentherapie unterworfen. Für die Behandlung mit endokrinen Präparaten kam in erster Linie die Schilddrüse, dann aber die Hypophyse, ferner in einzelnen Fällen die Keimdrüse in Frage. *Wittneben* leitet die Behandlung mit Lipatren ein, einem Präparat, bei dem das Jod an Lipoide gekoppelt ist und das dadurch ausgezeichnet ist, daß es ausgezeichnet vertragen wird, keine Nebenerscheinungen verursacht. Auch wir konnten feststellen, daß Lipatren in allen Fällen gut vertragen wird und sich bei der Behandlung capillarstigmatisierter Kinder (nicht nur in Fällen von Mongolismus) gut bewährt. Es hat sich auch uns auf Grund der Erfahrung an einer größeren Zahl von Fällen bewährt, die Behandlung mit Lipatren einzuleiten, wobei die Dosen dem einzelnen Fall anzupassen sind; sie können rasch auf eine relativ hohe Dosis gesteigert werden. Begonnen haben wir in allen Fällen mit geringen Dosen, mit Stärke I oder II, dann auf Stärke III übergehend. Wird das Präparat gut vertragen, dann geben wir nach 2—3wöchiger Be-

handlung noch Schilddrüsentabletten dazu, und zwar im allgemeinen die Merckschen Thyreoidintabletten. Es wird dann abwechselnd einen Tag um den anderen Lipatren und Thyreoidin gegeben. Später werden dann weitere Präparate hinzugefügt, Hypophyse, wobei sich mir am besten das aus der Gesamtdrüse gewonnene Präparat der Wiener Fabrik „Sanabo" bewährt hat, oder auch Keimdrüsenpräparate (Testiliquit bzw. Ovoliquit), je nach Lage des Falles. Die einzelnen Drüsenpräparate werden abwechselnd an verschiedenen Tagen gegeben. Anpassung an den betreffenden Patienten ist notwendig.

Mit der organtherapeutischen Behandlung verbinden wir die Bestrahlung, die in dem Röntgeninstitut von Dr. *Drey* und Dr. *Gockel* in Mainz in all unseren Fällen durchgeführt wurde. Die Behandlung erfolgte genau in Anlehnung an die von *von Wieser* aufgestellten Grundsätze, wie er sie in seinen verschiedenen Publikationen festgelegt hat. Wie die Bestrahlung im einzelnen wirkt, ob sie auf die Hypophyse wirkt oder auf die zentrale Steuerung im Mittelhirn, das ist eine Frage, die bisher noch in keiner Weise geklärt erscheint. Wichtig scheint mir besonders hervorzuheben, daß wir Schädigungen durch die Bestrahlung bisher in keinem einzigen Fall beobachtet haben.

Über die Erfolge der Behandlung unterrichtet die nun folgende Tab. 2. 2 Fälle befinden sich erst seit zu kurzer Zeit in unserer Behandlung, so daß über sie nichts Näheres gesagt werden kann, es bleiben also 16 Fälle, über die zu berichten ist. Von diesen 16 Fällen war in 7 Fällen ein wesentlicher Erfolg der Behandlung nicht zu verzeichnen (43,75%); in 2 Fällen ist der Erfolg fraglich (12,5%). Die kleinen Besserungen, die in diesen und in den als ungebessert bezeichneten Fällen zu beobachten waren, führen wir nicht auf die Behandlung zurück. Es ist zu bedenken, daß ja im Laufe einer sich über mehrere Monate erstreckenden Beobachtung auch ohne Behandlung ein gewisser Fortschritt der Entwicklung zu verzeichnen sein kann. Wir scheiden also 9 Fälle, d. s. 56,25%, aus, in denen von einer wesentlichen Beeinflussung des Zustandes durch unsere Therapie nicht oder jedenfalls nicht mit Sicherheit gesprochen werden kann. Es bleiben noch 7 Fälle (43,75%), in denen wir den Eindruck hatten, daß unsere Therapie die Entwicklung des Kindes in erheblichem Umfange gefördert hat. Die Besserung bestand vor allem darin, daß die Sprache des Kindes sehr viel deutlicher und klarer wurde, daß der Wortschatz sich erheblich vergrößerte, daß das Sprachverständnis zunahm, daß das Kind sich in ganz anderem Maße als zuvor beschäftigen konnte, daß es ruhiger, umgänglicher, leichter zu versorgen war, mehr Interesse an der Umgebung zeigte. In einigen Fällen wurden die Kinder im Laufe der Behandlung sauber, nachdem sie bisher immer eingenäßt hatten. Auffallend war ferner in einzelnen Fällen die recht erhebliche Größen- und Gewichtszunahme, ferner die

deutlich zu verfolgende Nachreifung der Capillaren. An den Capillaren kann man die Besserung des Gesamtzustandes mit einer gewissen Zuverlässigkeit verfolgen. Fast alle Fälle, die auf die Behandlung ansprachen, waren als schwere Fälle zu bezeichnen. Der Einfluß der Behandlung zeigte sich meines Erachtens auch darin, daß sich der Ausdruck des Kindes in einigen Fällen ganz auffallend änderte, besserte, und daß er sich wieder verschlechterte, sobald die Behandlung aus irgendwelchen Gründen unterbrochen wurde. Auch sonst ging das Erreichte wieder zurück, wenn die Behandlung unterbrochen wurde (Verschlechterung der Sprache usw.). In einigen Fällen war der Behandlungserfolg sehr auffallend, in einem Falle derart, daß die Mutter des Kindes auf der Straße angesprochen und gefragt wurde, was mit dem Kinde geschehen sei, daß es sich derart entwickelt habe. In fast allen Fällen waren die Eltern und die weiteren Angehörigen von dem Erfolg der Behandlung durchaus befriedigt. Allerdings muß man hinsichtlich der Angaben der Eltern sehr vorsichtig sein, da manches, was sie als Fortschritt auffassen, sich bei eingehender Untersuchung nicht als solcher darstellt. Immerhin stimmte aber in der Mehrzahl der Fälle das Urteil der Angehörigen mit unserem Eindruck überein.

Es sei übrigens bemerkt, daß von uns auch andere Fälle von Schwachsinn behandelt wurden, die nicht in die Gruppe des Mongolismus gehören, und daß sich auch hier gewisse Erfolge erzielen lassen, besonders da, wo sich deutliche Veränderungen an den Capillaren (capillarstigmatisierte Kinder) zeigen. Über das uns hier zur Verfügung stehende Material soll später in anderem Zusammenhang berichtet werden, insbesondere auch über die Einzelheiten der Indikationsstellung. Hier sollte nur über die ätiologischen Fragen, die sich bei Mongoloiden aufdrängen, einiges berichtet werden sowie über die Häufigkeit einzelner Symptome, die bei diesen Patienten zu finden sind. Es sollten dann die Grundsätze der Behandlung und die Erfolgsmöglichkeiten erörtert werden. Wenn auch nicht in allen Fällen sich eine Besserung erzielen läßt, wenn weiterhin die zu erzielende Besserung begrenzt ist, so scheinen mir die Ergebnisse doch dafür zu sprechen, daß in jedem Falle der Versuch einer Behandlung gemacht werden sollte. Die Behandlung muß längere Zeit hindurch fortgesetzt werden, ehe man entscheiden kann, ob das Kind auf sie anspricht oder nicht, sie muß dann regelmäßig und ohne Unterbrechung durchgeführt werden, wenn etwas erreicht werden soll.

Mainz, Kaiserstr. 11.

handlung noch Schilddrüsentabletten dazu, und zwar im allgemeinen die Merckschen Thyreoidintabletten. Es wird dann abwechselnd einen Tag um den anderen Lipatren und Thyreoidin gegeben. Später werden dann weitere Präparate hinzugefügt, Hypophyse, wobei sich mir am besten das aus der Gesamtdrüse gewonnene Präparat der Wiener Fabrik „Sanabo" bewährt hat, oder auch Keimdrüsenpräparate (Testiliquit bzw. Ovoliquit), je nach Lage des Falles. Die einzelnen Drüsenpräparate werden abwechselnd an verschiedenen Tagen gegeben. Anpassung an den betreffenden Patienten ist notwendig.

Mit der organtherapeutischen Behandlung verbinden wir die Bestrahlung, die in dem Röntgeninstitut von Dr. *Drey* und Dr. *Gockel* in Mainz in all unseren Fällen durchgeführt wurde. Die Behandlung erfolgte genau in Anlehnung an die von *von Wieser* aufgestellten Grundsätze, wie er sie in seinen verschiedenen Publikationen festgelegt hat. Wie die Bestrahlung im einzelnen wirkt, ob sie auf die Hypophyse wirkt oder auf die zentrale Steuerung im Mittelhirn, das ist eine Frage, die bisher noch in keiner Weise geklärt erscheint. Wichtig scheint mir besonders hervorzuheben, daß wir Schädigungen durch die Bestrahlung bisher in keinem einzigen Fall beobachtet haben.

Über die Erfolge der Behandlung unterrichtet die nun folgende Tab. 2. 2 Fälle befinden sich erst seit zu kurzer Zeit in unserer Behandlung, so daß über sie nichts Näheres gesagt werden kann, es bleiben also 16 Fälle, über die zu berichten ist. Von diesen 16 Fällen war in 7 Fällen ein wesentlicher Erfolg der Behandlung nicht zu verzeichnen (43,75%); in 2 Fällen ist der Erfolg fraglich (12,5%). Die kleinen Besserungen, die in diesen und in den als ungebessert bezeichneten Fällen zu beobachten waren, führen wir nicht auf die Behandlung zurück. Es ist zu bedenken, daß ja im Laufe einer sich über mehrere Monate erstreckenden Beobachtung auch ohne Behandlung ein gewisser Fortschritt der Entwicklung zu verzeichnen sein kann. Wir scheiden also 9 Fälle, d. s. 56,25%, aus, in denen von einer wesentlichen Beeinflussung des Zustandes durch unsere Therapie nicht oder jedenfalls nicht mit Sicherheit gesprochen werden kann. Es bleiben noch 7 Fälle (43,75%), in denen wir den Eindruck hatten, daß unsere Therapie die Entwicklung des Kindes in erheblichem Umfange gefördert hat. Die Besserung bestand vor allem darin, daß die Sprache des Kindes sehr viel deutlicher und klarer wurde, daß der Wortschatz sich erheblich vergrößerte, daß das Sprachverständnis zunahm, daß das Kind sich in ganz anderem Maße als zuvor beschäftigen konnte, daß es ruhiger, umgänglicher, leichter zu versorgen war, mehr Interesse an der Umgebung zeigte. In einigen Fällen wurden die Kinder im Laufe der Behandlung sauber, nachdem sie bisher immer eingenäßt hatten. Auffallend war ferner in einzelnen Fällen die recht erhebliche Größen- und Gewichtszunahme, ferner die

deutlich zu verfolgende Nachreifung der Capillaren. An den Capillaren kann man die Besserung des Gesamtzustandes mit einer gewissen Zuverlässigkeit verfolgen. Fast alle Fälle, die auf die Behandlung ansprachen, waren als schwere Fälle zu bezeichnen. Der Einfluß der Behandlung zeigte sich meines Erachtens auch darin, daß sich der Ausdruck des Kindes in einigen Fällen ganz auffallend änderte, besserte, und daß er sich wieder verschlechterte, sobald die Behandlung aus irgendwelchen Gründen unterbrochen wurde. Auch sonst ging das Erreichte wieder zurück, wenn die Behandlung unterbrochen wurde (Verschlechterung der Sprache usw.). In einigen Fällen war der Behandlungserfolg sehr auffallend, in einem Falle derart, daß die Mutter des Kindes auf der Straße angesprochen und gefragt wurde, was mit dem Kinde geschehen sei, daß es sich derart entwickelt habe. In fast allen Fällen waren die Eltern und die weiteren Angehörigen von dem Erfolg der Behandlung durchaus befriedigt. Allerdings muß man hinsichtlich der Angaben der Eltern sehr vorsichtig sein, da manches, was sie als Fortschritt auffassen, sich bei eingehender Untersuchung nicht als solcher darstellt. Immerhin stimmte aber in der Mehrzahl der Fälle das Urteil der Angehörigen mit unserem Eindruck überein.

Es sei übrigens bemerkt, daß von uns auch andere Fälle von Schwachsinn behandelt wurden, die nicht in die Gruppe des Mongolismus gehören, und daß sich auch hier gewisse Erfolge erzielen lassen, besonders da, wo sich deutliche Veränderungen an den Capillaren (capillarstigmatisierte Kinder) zeigen. Über das uns hier zur Verfügung stehende Material soll später in anderem Zusammenhang berichtet werden, insbesondere auch über die Einzelheiten der Indikationsstellung. Hier sollte nur über die ätiologischen Fragen, die sich bei Mongoloiden aufdrängen, einiges berichtet werden sowie über die Häufigkeit einzelner Symptome, die bei diesen Patienten zu finden sind. Es sollten dann die Grundsätze der Behandlung und die Erfolgsmöglichkeiten erörtert werden. Wenn auch nicht in allen Fällen sich eine Besserung erzielen läßt, wenn weiterhin die zu erzielende Besserung begrenzt ist, so scheinen mir die Ergebnisse doch dafür zu sprechen, daß in jedem Falle der Versuch einer Behandlung gemacht werden sollte. Die Behandlung muß längere Zeit hindurch fortgesetzt werden, ehe man entscheiden kann, ob das Kind auf sie anspricht oder nicht, sie muß dann regelmäßig und ohne Unterbrechung durchgeführt werden, wenn etwas erreicht werden soll.

Mainz, Kaiserstr. 11.

(Aus dem Kinderkrankenhaus Karlsruhe. — Direktor: Professor Dr. *F. Lust.*)

Ichthyosis congenita unter dem Bilde der Erythrodermie congénitale ichthyosiforme (Brocq).

Von

Dr. **W. Courtin.**

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 22. Juni 1933.*)

Während dem Dermatologen das Krankheitsbild der *Ichthyosis congenita* wohlbekannt ist, ist es dem Pädiater weniger geläufig, zumal es in seiner Fachliteratur bisher nur vereinzelt beschrieben worden ist. Das mag damit zusammenhängen, daß die meisten Kinder mit echter Ichthyosis congenita kaum ein Alter von 2 Wochen erreichen und somit dem Kinderarzt nur sehr selten zu Gesicht kommen.

Eine der ersten Beobachtungen von pädiatrischer Seite hat *Bossert* mitgeteilt. Er berichtet über ein 2 Tage altes Neugeborenes, dessen Haut die charakteristische Pergamentbeschaffenheit zeigte, die zu einer starken Bewegungsbehinderung und durch ein Ektropium zu einem entstellenden Gesichtsausdruck geführt hatte. Das Kind ist am 5. Lebenstage ohne jede Komplikation zugrunde gegangen. *Bossert* erwähnt eine Arbeit von *v. Ujj*, die in einem Bericht über 3 Beobachtungen von Dermatitis exfoliativa höchstwahrscheinlich in dem einen Falle nicht eine *Ritter*sche Erkrankung, sondern ebenfalls eine Ichthyosis congenita beobachtet hat, was übrigens *histologisch* leicht festzustellen gewesen wäre.

Ein weiterer Beitrag wird von *Frankenhaus* geliefert. Das von ihm beobachtete Kind hat ebenfalls die am ganzen Körper „geplatzte" Haut mit den anderen üblichen Veränderungen vor allem im Gesicht und an den Nägeln gezeigt. Auch dieses Kind hat nur ein Alter von 4 Tagen erreicht.

Über die Vererbung der Ichthyosis congenita berichtet *Orel*. Er fand, daß die Ichthyosis vulgaris und die Ichthyosis congenita einen verschiedenen Erbgang haben und schließt daraus, daß beide Erkrankungen zwei ganz verschiedene, scharf voneinander zu trennende Anomalien sind, eine Annahme, gegen die sich manches einwenden läßt.

Während *Bossert* im Jahre 1915 aus der Literatur etwa 60 Beobachtungen von Ichthyosis congenita erwähnt, ist bei *Bruhns* nach Angaben im Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten die Zahl der Beobachtungen auf nahezu 300 gestiegen. Da aber die pädiatrische Literatur nur den ganz geringen oben erwähnten Anteil daran hat, glauben wir uns zur Mitteilung unserer Beobachtung berechtigt.

Maria S., geb. am 28. XI. 1932; in das Kinderkrankenhaus aufgenommen am 29. XI. 1932.

Anamnese: 1. Kind gesunder Eltern. In der Verwandtschaft der Eltern nichts von Hautkrankheiten bekannt. Eltern nicht miteinander verwandt! Kind aus unbekannter Ursache 4 Wochen zu früh geboren. Geburtsgewicht auf 5—6 Pfund geschätzt. Kind hat nach der Geburt gleich geschrien, wird aber wegen seines Hautleidens nicht bei der Mutter gelassen, sondern in den ersten 24 Stunden zur Aufnahme gebracht.

Befund: 2640 g schweres Neugeborenes weiblichen Geschlechtes.

Abb. 1.

Bei der ersten Betrachtung bietet das Kind infolge eines doppelseitigen Ektropiums, durch das die stark geröteten Lidconjunctiven freiliegen, einen erschreckenden Anblick. Es schreit mit wenig kräftiger Stimme und zeigt einen äußerst geringen Bewegungsdrang. Die Bewegungen haben etwas Steifes an sich.

Am auffallendsten aber ist die Farbe und Beschaffenheit der Haut. Der Grundton der Haut ist braungelb, teilweise bronzeartig, an den Gelenkbeugen auch leicht glänzend. Die Haut fühlt sich am ganzen Körper pergamentartig an. Die Beschaffenheit des Unterhautzellgewebes ist infolge der derben Oberhaut nicht zu beurteilen. Das Fettpolster ist nur sehr dürftig ausgebildet.

Die Kontinuität der Hautoberfläche ist vielfach, so vor allem über den Gelenkbeugen, aber auch an Stellen, wo die Haut weder durch Zug noch durch Druck besonders beansprucht wird, durch tiefe Einrisse gefeldert, die teilweise nur die Oberhaut, zum Teil aber auch das Corium bis auf das Unterhautzellgewebe durchtrennen. Mehrfach sind an den Einrissen ältere und frische Blutungen zu sehen. Am ganzen Körper

und auch im Gesicht ist die Oberhaut in großen Hornlamellen abhebbar, nach deren Entfernung nicht Corium, sondern zarte, dem gesunden Neugeborenen entsprechende Epidermis freiliegt. Die Hornlamellen erreichen stellenweise eine Dicke von etwa 1 mm.

Wo die Hautoberfläche nicht durch Einrisse durchtrennt wird, ist sie bei Abheben von der Unterlage knitterig, dem Cellophan ähnlich. Talg- und Schweißsekretion werden ebenso vermißt wie die Ausführungsgänge der Drüsen, ebenso fehlt die Behaarung der Haut; auch Lanugo ist nirgends zu sehen. Nur das Haupthaar ist beim Kinde gut ausgebildet, aber auch der Haarboden zeigt die derbe Beschaffenheit, wie sie die ganze übrige Körperhaut aufweist.

Am Kopf fallen die vollständig deformierten, kaum Knorpelgewebe enthaltenden Ohrmuscheln auf, deren Haut ebenfalls derbe Verhornung zeigt. — Der Lidschluß der Augen ist infolge der Schrumpfung der Haut der Augenlider nicht möglich. Diese bewirkt beiderseits ein Ektropium der Ober- und Unterlider, so daß die stark gerötete Conjunctiva freiliegt, die den Bulbus nur in einem kleinen Spalt erkennen läßt.

Außer durch das Ektropium ist der Gesichtsausdruck durch das völlige Fehlen von Augenbrauen und Augenwimpern entstellt. Die Nase ist gedrungen und kurz, springt knopfartig vor. Der Mund kann infolge zahlreicher, tiefgreifender, vom Lippenrot bis weit in die benachbarte Haut hineinreichender radiärer, teilweise nässender Rhagaden an Ober- und Unterlippe nicht richtig geschlossen werden. Es fehlt ein richtiger Lippenwulst, die Lippen sind völlig abgeflacht.

Die Finger, deren Haut über den Gelenken überall geplatzt ist, so daß das stark und übelriechend sezernierende Corium freiliegt, weisen an ihren Endgliedern leichte Auftreibungen auf. Die Nägel sind auffallend lang und uhrglasartig gewölbt. Einen ähnlichen Befund bieten die Zehennägel. Finger und Zehen sind kurz und gedrungen. — Die sichtbaren Schleimhäute zeigen normale Beschaffenheit. Der Nabelschnurrest bietet keine Besonderheiten. An den inneren Organen und am Nervensystem kein krankhafter Befund. WaR. im Blut negativ.

Diagnose: Ichthyosis congenita.

Unter der Behandlung mit indifferenten Salben wird an den nächsten Tagen insofern eine Besserung erzielt, als die Augenlider große Hornlamellen abstoßen und dadurch der Lidschluß etwas besser wird. Auch die Rhagaden um den Mund bessern sich. Während so im Gesicht Veränderungen im günstigen Sinn festzustellen sind, schreitet die Erkrankung am Körper weiter fort. Die am 1. Lebenstag wohl auch derbe, aber sonst ganz glatte Haut des Rückens und Bauches wird in den nächsten Tagen auch von tiefen Einrissen durchzogen. Aus den Schrunden tritt zum Teil blutiges, zum Teil rein seröses Sekret aus.

Das Allgemeinbefinden verschlechtert sich in den nächsten 2 Tagen zusehends, obwohl Nahrungsaufnahme und Blasen- und Darmfunktionen intakt sind. Am 5. Lebenstag tritt ohne irgendwelche Komplikationen der Exitus ein.

Obduktionsbefund (Prof. *von Gierke* und Univ.-Hautklinik Freiburg): Neugeborenes Mädchen mit allseitig vertrocknetem Nabelschnurrest. Die Haut ist überall stark verändert, und zwar bestehen hornige Platten, die sich vielfach von der Unterlage mit unregelmäßiger Begrenzung abheben und gelblich-rötliche Hautpartien zwischen sich haben. Das Gesicht erscheint starr, ohne Hornplatten. An Handtellern und Fußsohlen keine besondere Veränderung.

Abb. 2.

Bauchfell glatt, regelrechte Lagerung der Eingeweide. Brusthöhlen ohne Verwachsungen, ohne Erguß. Thymus klein, 3 g schwer, schlaff. Perikard glatt. Herz o. B. Lungen blutreich, besonders in den Unterlappen, mäßig entfaltet. Milz nicht vergrößert, 5 g; einzelne feine Fibrinflocken auf der Kapsel. Nebennieren rötlich geschwollen, weich. Nieren mit glatter Oberfläche. Alle Nierenpapillen gelblich-rötlich streifig gefärbt. Im Magen weißbreiiger Inhalt. Gallenwege o. B. Leber mittelgroß, mit glatter Oberfläche. Schnittfläche fest, bräunlichrot, homogen. Schilddrüse etwas groß, dunkelrot.

Anatomische Diagnose: Ichthyosis congenita. Atrophischer Thymus. Geringe fibrinöse Perisplenitis.

Mikroskopisch: Harnsäureinfarkte der Nierenpapillen. Levaditi-Präparate von Leber, Nebenniere, Niere negativ. Atrophischer Thymus, besonders Mark. Leber, Nebenniere, Schilddrüse, Milz o. B.

Postmortaler Blutausstrich: Vereinzelt Erythroblasten, keine reifen Leukocyten, nur Myelocyten und Lymphocyten.

Epidermis zeigt dicke, absplitternde Hornlagen, die nicht in Haarbälge und Talgdrüsen hineingehen. Die Verhornung geht ohne Bildung einer Körnerzellenschicht einher.

Bakteriologisch: Aus Milz Paracoli gezüchtet.

Zusammenfassend stellen wir fest, daß es sich um ein aus unbekannter Ursache 4 Wochen zu früh geborenes Kind gesunder, nicht miteinander verwandter Eltern gehandelt hat, in deren Familie von Hautkrankheiten, besonders von Hyperkeratosen, nichts bekannt ist. Beim Kind steht

vom 1. Lebenstag an eine schwere Hautveränderung im Vordergrund der Erscheinungen. Die starke Verhornung der Oberhaut geht mit Abstoßung großer Hornlamellen und mit tiefen, bis durch das Corium hindurch reichenden Einrissen einher. Außer dem Haupthaar wird die Behaarung der Haut des Körpers vollständig vermißt. Das Bild entspricht der Ichthyosis congenita, und zwar der von *Brocq* beschriebenen Form der Erythrodermie congénitale ichthyosiforme.

Für die Ursache des Leidens fanden wir bei dem Kind keinen Anhalt. Insbesondere konnte eine Lues ausgeschlossen werden. Soweit die Familienanamnese reicht, sind in der Aszendenz ähnliche Erkrankungen nicht bekannt geworden.

Zu Dank verpflichtet sind wir unserm konsultierenden Facharzt für Hautkrankheiten, Herrn Dr. *Bottler*, der unsere Beobachtung auch auf der Tagung südwestdeutscher Dermatologen in Frankfurt a. M. am 5. III. 1933 demonstriert hat.

Literaturverzeichnis.

[1] *Bossert, O.*, Jb. Kinderheilk. **82**, 216—224 (1915). — [2] *Bruhns*, Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten **8** II, 1—51 (1931). — [3] *Frankenhaus*, Mschr. Kinderheilk. **33**, 310—319 (1926). — [4] *Ujj, Sarah*, Jb. Kinderheilk. **81**, 25 bis 30 (1915).

Karlsruhe, Kinderkrankenhaus.

Tafel zur Bewertung von Größe, Gewicht und Brustumfang der Kinder und Jugendlichen.

Von
Prof. Dr. **Eugen Schlesinger** (Frankfurt a. M.).

(*Eingegangen am 22. Juni 1933.*)

Die Säuglings-, Klein- und Schulkinder- und Jugendfürsorge verlangt, vollends unter den neuzeitlichen Gesichtspunkten, in steigendem Maße ein genaues und regelmäßiges Messen und Wiegen der zu beobachtenden und zu betreuenden Individuen bei und zur Beurteilung des Standes und Ganges der körperlichen Entwicklung. Zur vergleichenden Orientierung wird in Deutschland nach wie vor weitaus am häufigsten die *v. Pirquet-Camerer*sche Maßtabelle herangezogen. Es kann aber für jeden, der sich mit praktischen Wachstumsstudien befaßt, nicht zweifelhaft sein, daß im vergangenen Jahrzehnt, besonders in der zweiten Hälfte desselben, die Kinder in Deutschland vielfach, d. h. in vielen Altersstufen, durchschnittlich größer und zum Teil auch schwerer geworden sind, als sie es in der Vorkriegszeit waren, besser ausgedrückt, daß der Rhythmus und Ablauf des Wachstums durchschnittlich ein rascherer geworden ist. Dies trotz der Wirtschaftskrise der letzten Jahre. Auf die Erklärung dieser phänotypischen Erscheinung soll hier nicht eingegangen werden[1]. So entspricht jene Maßtabelle wie auch eine spätere von *Kornfeld* aus der *v. Pirquet*schen Schule, auf dessen Veröffentlichungen in dieser Zeitschrift[2] verwiesen sei, nicht mehr den tatsächlichen Verhältnissen. In der vorliegenden Tabelle, dem Ergebnis umfangreicher Kollektivforschung in allen Altersklassen und Bevölkerungsschichten in den letzten Jahren, ist diesen Änderungen Rechnung getragen. Die Tabelle, die sich hinsichtlich ihrer Anordnung an die bewährte *v. Pirquet*sche Tabelle hält, erstreckt sich bis zum heutigen Abschluß der Schulpflicht im 18. bzw. 17. Jahr; außer der Länge und dem Gewicht sind auch die Maße des Brustumfanges aufgenommen, die gleichfalls schon von der frühesten Kindheit an einen empfindlichen Indicator für den Gang der Entwicklung darstellen. Ist bei der Beurteilung des Standes des Wachstums das Gewicht des zu untersuchenden Kindes auf dessen Länge zu beziehen, so muß der festgestellte Brustumfang mit dem tatsächlichen Gewicht in Beziehung gebracht werden.

[1] *E. Schlesinger*, Klin. Wschr. **12**, 830 (1933) u. Gesdh.fürs. Kindesalt. **8**, 3 (1933).
[2] *W. Kornfeld*, Z. Kinderheilk. **48**, 188 (1929).

Frankfurt a. M., Bockenheimer Landstr. 68.

Größe, Gewicht und Brustumfang der Kinder und Jugendlichen.

Knaben				Mädchen			Knaben				Mädchen		
Alter	Brustumfang cm	Gewicht kg	Länge cm	Gewicht kg	Brustumfang cm	Alter	Alter	Brustumfang cm	Gewicht kg	Länge cm	Gewicht kg	Brustumfang cm	Alte
			49	3,2	33	Geburt	1 J. 5 M.		10,9	*80*	10,6	47	1 J. 6
Geburt	33	3,4	*50*				1 „ 6 „	49	11,1	*81*	10,8		1 „ 7
			51	3,3			1 „ 7 „		11,3	*82*	11,0		1 „ 9
		3,5	*52*	3,4	34	1 Mon.	1 „ 9 „		11,6	*83*	11,2		1 „ 10
1 Mon.	34	3,6	*53*	3,6			1 „ 10 „		11,8	*84*	11,5	48	2 „
		3,8	*54*	3,8	35	1½ „	2 „	50	12,0	*85*	11,8		2 „ 2
1½ „	35	4,0	*55*	4,0			2 „ 2 „		12,3	*86*	12,1		2 „ 4
		4,2	*56*	4,2	36	2 „	2 „ 4 „		12,6	*87*	12,3		2 „ 5
2 „	36	4,4	*57*	4,4			2 „ 5 „		12,8	*88*	12,5		2 „ 6
		4,6	*58*	4,6	37		2 „ 6 „		13,0	*89*	12,8	49	2 „ 8
	37	4,8	*59*	4,8		3 „	2 „ 8 „		13,3	*90*	13,1		2 „ 10
3 „	38	5,1	*60*	5,1	38		2 „ 10 „		13,6	*91*	13,3		2 „ 11
		5,4	*61*	5,3			2 „ 11 „		13,9	*92*	13,6		3 „
	39	5,7	*62*	5,6	39	4 „	3 „	51	14,1	*93*	13,9		3 „ 2
4 „		6,0	*63*	5,8			3 „ 2 „		14,4	*94*	14,2	50	3 „ 4
	40	6,3	*64*	6,0			3 „ 4 „		14,7	*95*	14,5		3 „ 5
		6,5	*65*	6,3	40	5 „	3 „ 5 „		15,0	*96*	14,7		3 „ 6
5 „	41	6,7	*66*	6,5			3 „ 6 „		15,3	*97*	15,0		3 „ 8
		7,0	*67*	6,8	41	6 „	3 „ 8 „		15,6	*98*	15,3		3 „ 10
6 „	42	7,3	*68*	7,0			3 „ 10 „	52	15,9	*99*	15,5	51	3 „ 11
		7,5	*69*	7,2	42	7 „	3 „ 11 „		16,2	*100*	15,8		4 „
7 „	43	7,8	*70*	7,6		8 „	4 „		16,5	*101*	16,1		4 „ 2
8 „	44	8,2	*71*	8,0	43	9 „	4 „ 2 „		16,8	*102*	16,4		4 „ 4
9 „		8,6	*72*	8,4		10 „	4 „ 4 „	53	17,1	*103*	16,7	52	4 „ 6
10 „	45	9,0	*73*	8,8	44	11 „	4 „ 6 „		17,5	*104*	17,0		4 „ 8
11 „	46	9,4	*74*	9,2		1 Jahr	4 „ 8 „		17,8	*105*	17,3		4 „ 10
1 Jahr	47	9,8	*75*	9,5	45	1 J. 1 M.	4 „ 10 „		18,1	*106*	17,6		5 „
1 J. 1 M.		10,1	*76*	9,8		1 „ 2 „	5 „	54	18,4	*107*	17,9	53	5 „
1 „ 2 „		10,3	*77*	10,0	46	1 „ 3 „	5 „ 2 „		18,7	*108*	18,2		5 „
1 „ 3 „	48	10,5	*78*	10,2		1 „ 4 „	5 „ 4 „		19,0	*109*	18,5		5 „
1 „ 4 „		10,7	*79*	10,4		1 „ 5 „	5 „ 6 „		19,3	*110*	18,8		5 „

Gebrauchsanweisung: Längenmessung ohne Schuhe; Wägung im Hemd oder Sportkleid; Messung des Brustumfan bei ruhiger Atmung in Höhe der Brustwarzen bzw. oberhalb der entwickelten Brustdrüsen. Zur Beurteilung Wachstums und der Entwicklung ist das tatsächliche Gewicht und der Brustumfang nicht mit dem Alter Beziehung zu setzen, sondern es ist das Gewicht auf die Länge und der Brustumfang auf das Gewicht zu beziel

Knaben				Mädchen			Knaben				Mädchen		
Alter	Brustumfang cm	Gewicht kg	Länge cm	Gewicht kg	Brustumfang cm	Alter	Alter	Brustumfang cm	Gewicht kg	Länge cm	Gewicht kg	Brustumfang cm	Alter
5 J. 8 M.	54	19,6	*111*	19,1	54	6 J.	11 J. 10 M.	66	34,8	*141*	35,0		11 J. 8 M.
5 „ 10 „	55	19,9	*112*	19,5		6 „ 3 M.	12 „	67	35,5	*142*	35,7	66	11 „ 10 „
6 „		20,2	*113*	19,9		6 „ 5 „	12 „ 2 „		36,3	*143*	36,5	67	12 „
6 „ 3 „		20,5	*114*	20,3		6 „ 8 „	12 „ 4 „	68	37,1	*144*	37,3		12 „ 1 „
6 „ 5 „		20,8	*115*	20,5	55	6 „ 10 „	12 „ 6 „		37,8	*145*	38,1	68	12 „ 3 „
6 „ 8 „	56	21,2	*116*	20,9		7 „	12 „ 8 „	69	38,5	*146*	38,9		12 „ 4 „
6 „ 10 „		21,6	*117*	21,4		7 „ 3 „	12 „ 10 „		39,3	*147*	39,7	69	12 „ 6 „
7 „		22,0	*118*	21,8		7 „ 5 „	13 „	70	40,0	*148*	40,5		12 „ 8 „
7 „ 3 „		22,5	*119*	22,3	56	7 „ 8 „	13 „ 2 „		40,8	*149*	41,3	70	12 „ 10 „
7 „ 5 „	57	23,0	*120*	22,7		7 „ 10 „	13 „ 4 „	71	41,6	*150*	42,0		13 „
7 „ 8 „		23,5	*121*	23,2		8 „	13 „ 6 „		42,4	*151*	42,9	71	13 „ 3 „
7 „ 10 „		24,0	*122*	23,7	57	8 „ 3 „	13 „ 8 „	72	43,2	*152*	43,8		13 „ 5 „
8 „	58	24,4	*123*	24,1		8 „ 5 „	13 „ 10 „		44,1	*153*	44,7	72	13 „ 8 „
8 „ 3 „		24,9	*124*	24,6		8 „ 8 „	14 „	73	45,0	*154*	45,6		13 „ 10 „
8 „ 5 „		25,4	*125*	25,1	58	8 „ 10 „	14 „ 2 „		45,9	*155*	46,5	73	14 „
8 „ 8 „	59	25,9	*126*	25,6		9 „	14 „ 4 „	74	46,8	*156*	47,6		14 „ 4 „
8 „ 10 „		26,4	*127*	26,2		9 „ 3 „	14 „ 6 „		47,7	*157*	48,8	74	14 „ 8 „
9 „		26,8	*128*	26,8	59	9 „ 5 „	14 „ 8 „	75	48,6	*158*	50,0		15 „
9 „ 3 „	60	27,3	*129*	27,3		9 „ 8 „	14 „ 10 „	76	49,5	*159*	51,5	75	15 „ 6 „
9 „ 6 „		27,8	*130*	27,8	60	9 „ 10 „	15 „		50,5	*160*	53,0	76	16 „
9 „ 9 „	61	28,4	*131*	28,4		10 „	15 „ 3 „	77	51,5	*161*	54,5	77	16 „ 9 „
10 „		29,0	*132*	29,0	61	10 „ 2 „	15 „ 6 „	78	52,5	*162*	56,0	78	17 „ 6 „
10 „ 3 „	62	29,5	*133*	29,5		10 „ 4 „	15 „ 9 „		53,5	*163*			
10 „ 5 „		30,0	*134*	30,0	62	10 „ 6 „	16 „	79	54,5	*164*			
10 „ 8 „	63	30,7	*135*	30,7		10 „ 8 „	16 „ 4 „	80	55,3	*165*			
10 „ 10 „		31,4	*136*	31,4	63	10 „ 10 „	16 „ 8 „		56,1	*166*			
11 „	64	32,0	*137*	32,0		11 „	17 „	81	57,0	*167*			
11 „ 3 „		32,7	*138*	32,7	64	11 „ 2 „	17 „ 6 „	82	58,0	*168*			
11 „ 5 „	65	33,4	*139*	33,4		11 „ 4 „	18 „	83	59,0	*169*			
11 „ 8 „		34,1	*140*	34,2	65	11 „ 6 „							

Beispiel: Ein 6jähriger Knabe mißt 118 cm, ist 20 kg schwer und mißt um die Brust 54,5 cm; er ist für sein Alter groß, 5 cm größer als der Durchschnitt; für seine Länge ist er 2 kg zu leicht und für sein Gewicht 1 cm zu schmal. Es wird notiert: ♂, 6 Jahre, 118 cm (+ 5), 20 kg (− 2,0), 54,5 cm (− 1). Er ist aufgeschossen, etwas mager, schlank. Ein anderer 6jähriger Junge ist 113 cm groß, 22 kg schwer und mißt um die Brust 56,5 cm; er ist seinem Alter entsprechend groß, sehr gut, zu stark genährt, breit, gedrungen gebaut.

(Aus d. Heilstätte f. rachitische Kinder der Stadt Berlin [Bez.-Amt Friedrichshain].)

Weitere Erfahrungen mit der Behandlung der Rachitis in „Räumen künstlichen Sonnenscheins".

(II. Mitteilung.)

Dr. **Erich Nassau** (Berlin).

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 22. Juni 1933.*)

In einer ersten Mitteilung [s. Z. Kinderheilk. **53**, H. 2/3 (1932)] konnte über günstige Erfahrungen bei der Behandlung der Rachitis in Räumen berichtet werden, die als Ganzes mit einem an Ultraviolett reichem Licht ausgestrahlt waren. Zur Ausstrahlung des Raumes diente damals ein Licht, das von mehreren Ultraviolettleuchtröhren und Vitaluxlampen geliefert wurde. In diesen Räumen künstlichen Sonnenscheins heilte eine floride Rachitis, je nach ihrer Schwere, innerhalb von 6—12 Wochen. Als wesentliche Vorteile der Bestrahlung in ausgestrahlten Räumen konnten verzeichnet werden: die Verwendung eines spektroskopisch dem Sonnenlicht sehr ähnelnden Lichtes; die Möglichkeit für die Kinder, sich während der Bestrahlung frei zu bewegen und damit der Verzicht auf die, besonders von den jungen Kindern mit Protest beantwortete Festlegung an einen Ort; der Verzicht auf das Tragen von Schutzbrillen, die die Kinder oft ängstigen; schließlich erschien die nicht überstürzte Festigung des Skelets, besonders beim Bestehen rachitischer Deformitäten, zweckmäßig, um während der langsam fortschreitenden Verkalkung der Knochen durch Übung und Massage die Wuchsfehler zu bessern; die wesentliche Verringerung der Gefahr von Schädigungen (Verbrennungen, Conjunctivitis usw.), wie sie bei unsachgemäßer Handhabung der Ultraviolettbestrahlungen gelegentlich auftreten. Als Nachteile der damals verwandten Bestrahlungseinrichtung mußten die relativ hohen Kosten der Anlage und der hohe Stromverbrauch verzeichnet werden. Verbesserungen in dieser Hinsicht konnten in Aussicht gestellt werden.

Im folgenden soll kurz über neue Erfahrungen mit einer veränderten Bestrahlungsanlage berichtet werden, die der Anstalt wiederum von der Osram-Gesellschaft Berlin zur Verfügung gestellt wurde.

Die Ausstrahlung des Raumes erfolgte dieses Mal mit einer einzigen Quecksilberhochdruckröhre (s. Abb. 1), bei der die Verwendung ultraviolettdurchlässigen Glases die unerwünschten kurzwelligen Ultraviolettstrahlen unterhalb 270 mμ ausschloß. Die Zündung der Röhre

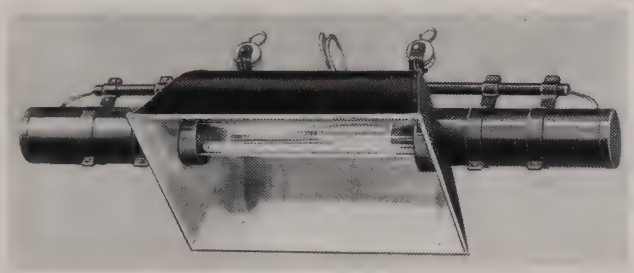


Abb. 1. UV-Quecksilberhochdruckröhre 1000 Volt.

erfolgt automatisch durch Betätigung eines Lichtschalters, so daß ein Kippen der Röhre fortfiel. Das von der Röhre gelieferte Licht verteilte sich durch einen hochglanzpolierten Spezial-Aluminium-Reflektor annähernd gleichmäßig durch den ganzen Raum. Die anliegende Skizze (s. Abb. 2) zeigt (in *relativ* eingesetzten Einheiten) die Gleichmäßigkeit, mit der sich die Ultraviolettstrahlung in 50 cm Höhe über dem Boden ausbreitete. Als Zusatz zu der Hochdruckröhre wurden wiederum 8 Vitaluxlampen verwandt; das Spektrum des Lichtes im Raume war dadurch wieder nahezu kontinuierlich, sonnenähnlich; der Stromverbrauch war geringer als bei der früheren Anlage. Eine Pigmentierung der Haut erfolgte bei täglicher halbstündiger Bestrahlung der Kinder nur sehr langsam. Nach einer $^3/_4$stündigen Bestrahlung ergab sich eine geringe, rasch vorübergehende Hautrötung, nach 1stündiger Bestrahlung eine Erythembildung.

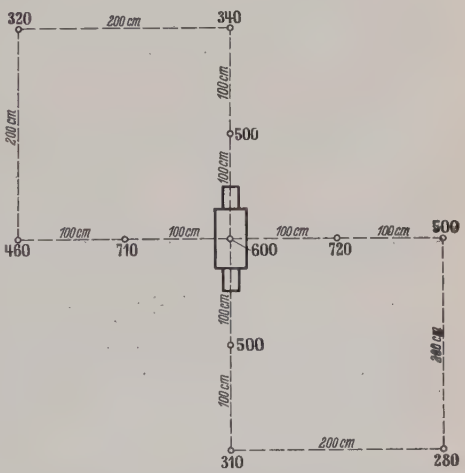


Abb. 2. UV-Bestrahlungsstärke. 50 cm über der Bodenfläche in Volt/sec (mit Uviolglas gefilterter Cd-Zelle in Strahlungsrichtung gemessen). Die Zahlen (320, 500, 600 usw.) geben in *relativem* Einheiten die Stärke des UV im Raume an.

Die Heilungserfolge wurden bei 15 Säuglingen und jungen Kleinkindern, die an florider Rachitis litten, durch regelmäßig wiederholte röntgenologische Kontrollen des Skelets verfolgt.

Name	Alter in Mon.	Grad der Rachitis[1]	Bemerkungen
1. Karlheinz A.	11	++	—
2. Kurt Kl.	12	+	—
3. Wolfgang B.	15	+++	—
4. Ursula D.	15	++	—
5. Wolfgang St.	5	++	(Kraniotabes n. 3 W. geh.)
6. Gretchen T.	15	++	—
7. Georg H.	6	+	—
8. Ferd. T.	$3^1/_2$	+	—
9. Walther K.	$8^1/_2$	++	(Kraniotabes n. 3 W. geh.)
10. Regina Z.	8	++	—
11. Ursula B.	12	++	—
12. Mathilde W.	14	+++	—
13. Inge Sch.	14	+	—
14. Erwin K.	13	++	—
15. Irmgard Schw. . . .	$9^1/_2$	++	—

Kraniotabes schwand nach 3—4 Wochen, die floriden Prozesse an den Epiphysenlinien zeigten röntgenologisch nach 10—14 Tagen die ersten Zeichen beginnender Heilung; nach 4—6—8 Wochen waren je nach der Schwere des rachitischen Prozesses die floriden krankhaften Erscheinungen am Skelet ausgeglichen. Der Einfluß der Gesamtbestrahlung auf den Allgemeinzustand der Kinder schien günstig zu sein.

Zusammenfassend läßt sich daher sagen, daß auch bei Bestrahlungskuren in einem Raume, der als Ganzes mit einem neuen Modell einer Ultravioletlicht spendenden Lampe (Uv-Quecksilberhochdruckröhre) und mit Vitaluxlampen ausgestrahlt war, mit großer Sicherheit floride Rachitis bei Säuglingen und jungen Kleinkindern heilte, und daß auch diesem System der Raumausstrahlung gegenüber der Einzelbestrahlung Vorteile bei verminderter Gefährdung eigen sind.

[1] Es bedeutet Rachitis +: Klinisch Rosenkranz, Epiphysenverdickungen usw., röntgenologisch verwachsene, leicht ausgezackte Wachstumszone; ++ klinisch: Entstellung am Brustkorb, leichtere Verkrümmungen der langen Knochen, röntgenologisch ausgeprägte rachitische Prozesse; +++ die schwersten Formen der Erkrankung.

Berlin W. 15, Meierottostr. 1.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität München.
Vorstand: Geheimrat Prof. Dr. *Max Borst*.)

Hämorrhagische Aleukie auf konstitutioneller Grundlage (konstitutionell-aplastische Anämie nach Ullrich).

Von
Dr. **Siegfried Faßrainer**,
Assistent am Institut.

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 29. Juni 1933.*)

Die regeneratorische Tätigkeit des Knochenmarks kann in einzelnen Fällen von schweren Infektionen oder Anämien versagen oder von vornherein fehlen. Solche Fälle werden als Sepsis mit Neutropenie (*Türk*, *Stursberg* u. a.), aplastische Anämie (*Ehrlich*), hämorrhagische Aleukie (*Frank*) und Agranulocytose (*Schultz*) bezeichnet. Über die Ursache des Versagens der Knochenmarktätigkeit lassen sich verschiedene Vorstellungen entwickeln. Es könnte ebensowohl eine primäre Schwäche dieses Organs als eine sekundäre Erschöpfung desselben unter dem Einfluß einer toxischen Schädlichkeit vorliegen.

Türk, der den 1. Fall einer „Sepsis bei Verkümmerung des Granulocytensystems" veröffentlichte, nahm eine Minderwertigkeit der Knochenmarksfunktion an, die er auf konstitutioneller Grundlage suchte. Anderen Forschern (*Rotter*, *Mönckeberg*, *Selling*) scheinen allerdings auf Grund der Ergebnisse, die die experimentellen Benzol- und Thoriumvergiftungen gebracht haben, toxische Stoffe als Ursache der „Verkümmerung des Granulocytensystems" wahrscheinlicher zu sein. Es gelingt durch Einspritzungen von Benzol bei Versuchstieren eine völlige Aleukie des Blutes und Atrophie des Knochenmarks zu erzielen. Im Knochenmark bleiben außer dem Stützgewebe nur wenige kleine und große lymphoide Zellen erhalten. In Milz und Lymphknoten ist ein teilweiser Schwund der lymphatischen Zellen zu beobachten. Das rote Blutbild ist nicht wesentlich verändert, obwohl, wenigstens in den Röhrenknochen keine Erythropoese stattfindet. Beim Aussetzen der Einspritzungen kommt es unter allmählicher Regeneration von Knochenmark, Milz und Lymphknoten wieder zum normalen Blutbild. *Hirschfeld* konnte durch Einspritzung von Typhustoxin bei Kaninchen Atrophie des Knochenmarks und schwere Anämie erzeugen, was *Stursberg* allerdings bei gleichartigen Versuchen nicht gelungen ist. *Blumenthal* und *Morawitz* riefen im Tierversuch durch Unterernährung und gleichzeitig wiederholte Blutverluste ein Versagen der Erythropoese des Knochenmarks hervor. *Schultz* nimmt für die von ihm aufgestellte Agranulocytose sogar einen spezifischen Erreger mit elektiv toxischer Wirkung auf die Granulocyten an. *Frank* glaubt ebenfalls, daß es sich bei der Aleukie um eine

Leukotoxikose handle. *Eppinger* dagegen ist der Ansicht, daß bei der sog. aplastischen Anämie ein konstitutionell minderwertiges Knochenmark vorliege, das die Fähigkeit verloren hat, die normale Erythrocytenmenge zu bilden, die zum Ersatz der physiologischerweise zugrunde gehenden roten Blutkörperchen notwendig ist.

Ganser hat eine fortlaufende Reihe von krankhaften Veränderungen des hämatopoetischen Apparates aufgestellt: Schwerste Schädigung, vielleicht kombiniert mit konstitutioneller Minderwertigkeit, erzeugt das Bild der Nekrose oder Panmyelophthise. Bei etwas geringerem Grad der schädlichen Einwirkung kommt es nur zur Atrophie und zum Darniederliegen der Blutbildung, und schließlich gibt es Fälle, bei denen man bereits den Versuch einer regenerativen Blutbildung im Knochenmark und den vicariierend eintretenden Organen beobachtet, dieser Versuch gelingt aber nicht vollkommen, sondern führt nur zu einer allerdings gesteigerten Bildung von sog. Stammzellen. Am anderen Ende der Reihe würden nach *Ganser* dann jene Fälle stehen, bei denen die gesteigerte Blutregeneration nicht nur zu mehr oder weniger reifen Blutbildungsherden im Knochenmark und an anderen Orten führt, sondern auch eine Ausschwemmung der übermäßig gebildeten Zellen in die freie Blutbahn erfolgt, bei denen also das Bild einer Leukämie vorliegt.

Nach *Ullrich* kann ein „aregeneratorisches" Blutbild sowohl in einer erbkonstitutionellen Leistungsschwäche der blutbildenden Organe, als auch in einer Brachlegung normaler Markfunktion durch exogene Noxen begründet sein. Die Bezeichnungen „aplastische Anämie" (für ersteren) und „Aleukia haemorrhagica" (für letzteren Fall) sollen nach *Ullrichs* Vorschlag zur Unterscheidung der beiden Pathogenesen dienen und nicht als Synonyma gebraucht werden. Im übrigen glaubt auch *Ullrich* ein System aufstellen zu können, das in kontinuierlicher Reihe von der konstitutionell-aplastischen Anämie über die Verminderung und Vermehrung einzelner oder mehrerer Blutelemente bis zu den chronischen Leukämien reicht.

Im folgenden soll nun über einen Fall berichtet werden, der in der Münchner Universitätskinderklinik (Geheimrat Prof. Dr. *v. Pfaundler*) zur Beobachtung kam und nach seinem Tod im Pathologischen Institut der Universität München (Geheimrat Prof. Dr. *Borst*) zur Sektion gelangte.

Lenken wir unser Augenmerk zunächst auf den klinischen Befund. Aus dem Krankenblatt, für dessen Überlassung wir der Universitätskinderklinik (Geh. Prof. Dr. *v. Pfaundler*) zu besonderem Dank verpflichtet sind, ist folgendes zu entnehmen:

Anamnese: Die Familiengeschichte enthält keinen Hinweis auf anlagemäßige Besonderheiten des Blutsystems. Patient, ein $9^1/_2$jähriger Knabe, hat nur ein Geschwister, und zwar eine völlig gesunde Zwillingsschwester. — Auch er soll sich im allgemeinen kräftig entwickelt haben; schon immer aber habe er „blaß und blutarm" ausgesehen und sei sehr geneigt zu Erkältungskrankheiten gewesen. Im 4. bzw. 5. Lebensjahr hat er Masern und Keuchhusten ohne ernstliche Komplikationen durchgemacht.

14 Tage vor der Einlieferung in die Klinik war er wegen einer fieberhaften Erkrankung, die als Grippe aufgefaßt wurde, mehrere Tage bettlägerig, ging dann aber wieder in die Schule. Bei anhaltender rascher Ermüdbarkeit und zunehmend blässer werdendem Aussehen setzten 2 Tage vor der Aufnahme mit erneutem Fieberanstieg plötzlich heftige Schluckschmerzen ein. Bub fröstelte viel und spuckte mehrmals Blut aus. An den Beinen traten kleine, blutrote Flecken auf.

Aufnahmebefund: Der mittelkräftig gebaute Knabe macht infolge auffallender Blässe einen schwerkranken Eindruck. Auf Distanz ist ein widerlicher, süßlich-

fauliger Foetor ex ore wahrzunehmen. Rumpf und Extremitäten sind mit petechialen Hautblutungen übersät. Vereinzelt finden sich auch größere Suffusionen in den tieferen Hautschichten.

Auf der stark belegten Zunge mehrere schwärzliche Blutblasen. Beide Tonsillen sind geschwollen und gerötet; die linke trägt einen linsengroßen, diphtheroiden Belag. An der hinteren Rachenwand rieselt eine Blutstraße herab. Im Rachenausstrich können nur fusiforme Bacillen und Spirillen, jedoch keine Diphtheriebacillen gefunden werden. An beiden Kieferwinkeln sind einige erbsengroße Drüsen tastbar; im übrigen ist keine Schwellung der peripheren Lymphdrüsen nachzuweisen. Milz und Leber sind nicht vergrößert. Auch sonst ist an den inneren Organen bei kräftiger Herztätigkeit kein krankhafter Befund zu erheben. Im Urin fällt die Aldehydprobe in der Kälte stark positiv aus; Alb.: Opalescenz; im Sediment nur vereinzelte rote und weiße Blutkörperchen.

Blutbefund: Rote 3160000; Hämoglobin 65%; Färbeindex 1,05; mäßige Anisocytose, keine kernhaltigen Elemente; vital granulierte Erythrocyten fehlen.

Weiße: 1700; davon 3% (ausschließlich neutrophile) Granulocyten und 97% Lymphocyten; keine Monocyten. — Die spärlichen Leukocyten sind bei grober Granulation wenig segmentiert, keine ausgesprochenen Jugendformen. Die Lymphocyten bestehen zum weitaus überwiegenden Teil aus kleinen Elementen mit stark chromatinhaltigem, scholligem Kern und perinucleärem Hof; einige Zellen haben einen breiteren Protoplasmaleib mit Azurgranulation; nur 2% sind als Lymphoblasten anzusprechen.

Plättchen: 3160. Verlängerte Blutungszeit. Blutgruppe A.

Verlauf: Unter intermittierendem Fieber zwischen 38° und 40° verschlechtert sich der Zustand unaufhaltsam. Die Hautblutungen nehmen ein immer größer werdendes Ausmaß an. Zahlreiche Stellen der Mundschleimhaut und der Lippen, aus denen kontinuierlich Blut sickert, werden ulcerös und mißfarbig belegt. Die Lippen schwellen rüsselförmig an. Das Zahnfleisch wird aufgelockert und schwammig. Im Gebiet der Tonsillen schreitet der nekrotische Zerfall weiter fort. Die Drüsen am Kieferwinkel schwellen mit starkem periglandulärem Ödem mächtig an. An den übrigen Drüsenstationen bleibt jedoch eine Vergrößerung aus. Ebenso wird die Milz bis zum Ende nicht palpabel, während der Leberrand allmählich bis zur Breite von 2 Querfingern unter dem Rippenbogen hervortritt.

Mehrere Bluttransfusionen wirken wohl hämostyptisch, lassen aber den fortschreitenden Blutzerfall völlig unbeeinflußt. Die Erythrocyten sinken auf 2010000, das Hämoglobin auf 50% ab. Bei gleichbleibender Plättchenzahl von etwa 4000 werden die weißen Blutelemente bis zu 650 pro Kubikmillimeter reduziert. Granulocyten verschwinden so gut wie völlig aus der Blutbahn; außer vereinzelten Monocyten finden sich im Blutausstrich nur lymphocytäre Elemente. Pathologische Zellen sind nicht nachweisbar. Unter zunehmender Bewußtseinstrübung mit Verwirrtheitszuständen tritt am 6. Tag nach der Aufnahme der Exitus letalis ein.

Klinische Epikrise. Das Krankheitsbild entsprach hämatologisch vollkommen der Aleukia haemorrhagica (*Frank*): hochgradigste progressive Leukopenie mit fast völligem Granulocytenschwund, ferner Thrombopenie und fortschreitende Anämie unter *Ausbleiben jeglicher Regenerationsbestrebungen.* Ebenso erfüllte der klinische Allgemeinbefund mit hämorrhagischer Diathese, nekrotisierender Angina und ulcerösen Schleimhautprozessen bei fehlendem Milztumor und einer regionär beschränkten Lymphdrüsenschwellung am Halse die von *Frank* aufgestellten Kriterien durchaus. Trotzdem waren aber schon klinisch

Zweifel an der Annahme einer „Panmyelophthise" als anatomischer Grundlage berechtigt, da mit der anamnestischen Angabe, daß Patient immer blaß ausgesehen habe, ein Hinweis auf eine konstitutionelle Komponente gegeben war.

Anatomische Diagnose: Hämorrhagische Diathese, petechiale Blutungen in der Haut, in sämtlichen Schleimhäuten und serösen Häuten. Verschorfende Angina und Pharyngitis. Lymphadenitis der Halslymphdrüsen. Frische verrucöse Endokarditis. Milzschwellung. Multiple Hämorrhagien und Pneumonien in sämtlichen Lungenlappen. Anämie.

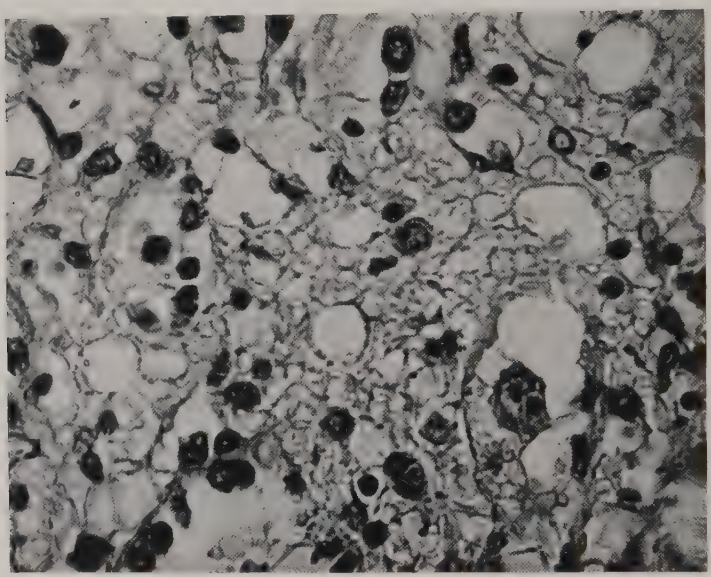


Abb. 1. Schwellung der Reticuloendothelien der Milz. Vergrößerung 900fach.

Die bakteriologische Untersuchung der Milz ergibt einzelne Grampositive Kokken, in der Kultur finden sich hämolytische Streptokokken und Bacterium coli anhaemolyticum.

Für die mikroskopische Untersuchung wird das Gewebe in Orthscher Lösung fixiert; die Färbung der 4—5 μ dicken Paraffinschnitte erfolgt mit der Wrightschen Blutfärbung. An formolfixierten Schnitten wird die Hämatoxylin-Eosinfärbung, die Turnbulls Blaureaktion und die Oxydasereaktion gemacht.

Die histologische Untersuchung ergibt folgende Befunde.

Knochenmark des Femurs: Vorwiegend Fettmark, rotes Mark äußerst gering entwickelt, keine fertigen Granulocyten, nur vereinzelt Mastmyelocyten. Pathologische und degenerierte Formen der myeloischen Stammzellen. Schwellung und Degeneration von Stamm- und Reticulumzellen häufig bis zur Nekrose gehend. Keine Megakaryocyten.

Wirbel, Sternum, Rippe, Mittelfuß: Fettmark mit etwas mehr zelligem Mark als im Femur. Ausgedehnter scholliger Zerfall der Reticulumzellen und unreifen Markzellen, keine Megakaryocyten. — *Leber:* In dem Glissonschen Gewebe finden sich kleine Rundzelleninfiltrate. In den Lebercapillaren teilweise Bakterienembolien, außerdem kleinere und größere rundkernige Zellen, zum Teil mit degenerierten und pyknotischen Kernen (degenerierte Stammzellen?). Sternzellen zum Teil ebenfalls mit degenerierten, kaum färbbaren pyknotischen Kernen. Keine Bilder, die für Ersatz myeloischer Zellen in den Lebercapillaren sprechen. — *Milz:* Zeigt zahlreiche in Rückbildung begriffene Follikel. In den letzteren neben Lymphocyten reichlich große basophile rundkernige Zellen (Stammzellen). Mit der Rückbildung der Follikel nimmt ihr Blutreichtum zu und erreicht den

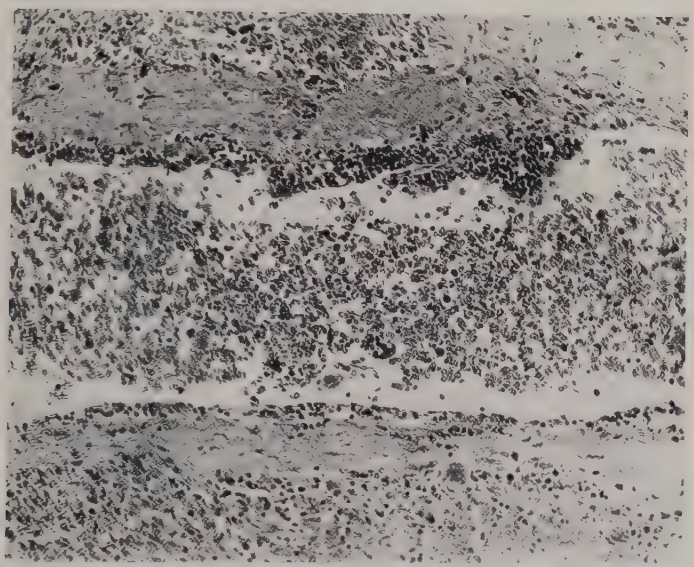


Abb. 2. Subendotheliale Zellinfiltrate in einer Milzvene. Vergrößerung 200 fach.

Blutreichtum der roten Pulpa. Die erwähnten großen basophilen Zellen scheinen aus dem Reticulum frei zu werden. Auch degenerierte Reticulumzellen sind vorhanden. Geringe Hämosiderose des Pulpareticulums. Keine fertigen myeloischen Zellen in der roten sehr blutreichen Pulpa. Auffallende Gefäßveränderung: Kernvermehrung in der Wand der kleinen Pulpaarterien; neben Vermehrung der Gefäßwandkerne auch kleine Rundkerne in den Gefäßwänden, welche völlig aufgesplittert erscheinen. Neben diesen Arteriolenveränderungen finden sich ausgedehnte Prozesse in der Innenwand kleiner Venen der Pulpa und auch größerer Venen der Trabekel: hauptsächlich subendotheliale, manchmal knötchenförmige Ansammlung lymphoider Rundzellen; letztere oft in Degeneration. Stellenweise auch das trabekuläre Bindegewebe von solchen Zellen herdförmig infiltriert, ebenso die Adventitia der Pulpaarterien.

Tonsille: Nekrotisierende Entzündung mit massenhaft Bakterienhaufen und Pilzrasen im nekrotischen Gewebe. Auffallend geringe histiocytäre Reaktion. Enorme Erweiterung der Capillaren, Schwellung und teilweise Regeneration der Endothelien. — *Lunge:* Blutungen, stellenweise Fibrin in den Alveolen ohne

nennenswerte Zellbeteiligung. An anderen Stellen reichliche Abstoßung der Alveolarepithelien. — *Niere:* Geringe Parenchymschädigung; in der Umgebung der großen Gefäße zwischen Mark und Rinde finden sich stellenweise größere aus lymphoiden Zellen bestehende Infiltrate.

Paraaortale Lymphdrüse: Zeigt große Follikel mit vereinzelten Reizungs- und Degenerationsformen von Lymphoblasten. Die Lymphsinus sind prall gefüllt mit roten Blutkörperchen (Blutresorption), die teilweise schattenhaft ausgelaugt sind. Schwellung und Erythrophagie seitens der Reticuloendothelien. — *Halslymphdrüse:* Zeigt deutliche Follikel, perinodulär finden sich häufig Nekrosen mit massenhaft Bakterienhaufen (Gram-positive Kokken). Schwellung und Erythrophagie seitens der Reticuloendothelien. An einer Randstelle findet sich eine ausgedehnte Blutung. Die Oxydasereaktion fiel im Knochenmark positiv, in den übrigen Organen negativ aus.

Wir kommen nun zur Bewertung dieser pathologisch-anatomischen Befunde. Zunächst bietet das Knochenmark das größte Interesse, insbesondere im Vergleich mit den zuletzt erhobenen Blutbefunden. Es fanden sich kurz ante mortem wenig mehr als 2 Millionen roter Blutkörperchen im Kubikmillimeter. Dieser Anämie entspricht die äußerst geringe Entwicklung des roten Markes, die nicht nur in den langen Röhrenknochen (Femur), sondern auch in den kurzen und platten Knochen (Wirbel, Rippe, Sternum, Mittelfuß) festzustellen war. Der weitgehende Schwund der Blutplättchen deckt sich ausgezeichnet mit dem mikroskopischen Befund, denn wir finden im Knochenmark gar keine Knochenmarksriesenzellen, die heute von der Mehrzahl der Forscher als Stammzellen der Thrombocyten angesehen werden. Fertige Granulocyten sind weder im Knochenmark noch im strömenden Blut vorhanden. Dagegen findet sich eine Abweichung bezüglich der myeloischen, zum Teil degenerierten und pathologischen Stammzellen, die in Knochenmark, Milz und auch im Lebervenenblut ziemlich reichlich gefunden wurden, im Blutbild jedoch nicht in Erscheinung traten. Man kann sich das so erklären, daß diese von Knochenmark und Milz in das strömende Blut ausgeschütteten, bereits degenerierten Stammzellen in der Lunge wieder zerstört wurden.

Bei der überall vorgefundenen regelmäßigen Ausbildung des Fettmarks und der so stark zurücktretenden Entwicklung des zelligen Marks in allen Knochen liegt die Vermutung nahe, daß es sich bei unserem Fall nicht um einen sekundären Schwund des roten Marks mit Ersatz durch Fettmark, sondern um ein von Hause aus minderwertiges Mark handelt. Es ist auch bemerkenswert, daß sich keine genügende kompensatorische Bildung von myeloischen Elementen in Milz, Leber, Lymphknoten, Niere vorfand. Als eine besondere Hinfälligkeit des reticuloendothelialen Apparates könnte auch die Beobachtung gewertet werden, daß die Infektion zu einer bis zur Nekrose gehenden Degeneration der Reticuloendothelien geführt hat.

Der von Hause aus unterwertige Organismus konnte daher nicht genügend Abwehrkräfte gegen eine Infektion mobilisieren. Der quantitativ spärlich entwickelte und vielleicht auch qualitativ schlechte Blutbildungsapparat war zwar zunächst imstande, eine normale Produktion zu leisten, bei dem Hinzutreten einer Infektion (Grippe) versagte er jedoch und verfiel einer raschen Erschöpfung: die bisher latente Minderwertigkeit wurde manifest. Klinisch kam dieses Versagen der Blutbildungsstätten in dem rapiden Verfall des weißen (650 w. Bl.K. mit völligem Schwund der Granulocyten), dann auch des roten Blutbildes (2,01 Millionen Erythrocyten) und dem Verschwinden der Blutplättchen, das zu lebensbedrohlichen Haut- und Schleimhautblutungen führte, zum Ausdruck. Für die angeborene Minderwertigkeit des blutbildenden Apparates spricht auch die Tatsache, daß auf unspezifische Reize hin (drei Bluttransfusionen) sich das Blutbild in keiner Weise besserte.

Infolge Fehlens der Granulocyten konnte der Organismus dem Eindringen der Bakterien und ihren zerstörenden Folgen keine wirksamen Kräfte entgegensetzen. Es kam zu ausgedehnten nekrotisierenden Prozessen im Rachenring, die in raschem Zeitmaß um sich griffen. Die auffallenden Gefäßveränderungen an den kleinen Pulpaarterien und den kleineren und den größeren Venen der Milz halten wir von entzündlicher Natur und beziehen sie auf die Infekte.

Zusammenfassung.

1. Das überall vorgefundene Fettmark und die daneben so stark zurücktretende Entwicklung von zelligem Mark ist als Ausdruck einer konstitutionellen Minderwertigkeit des myeloischen Systems und nicht als eine sekundäre Erscheinung nach primärem Markschwund aufzufassen.

2. Das von vornherein quantitativ spärlich entwickelte Markgewebe könnte auch qualitativ minderwertig sein. Ein Infekt könnte diese latente qualitative Minderwertigkeit manifest machen.

3. Die bis zur Nekrose gehenden Degenerationen im Knochenmark sind dann ebenso wie die Schädigungen des reticuloendothelialen und histiocytären Systems und die erwähnten Gefäßprozesse auf den Infekt zu beziehen.

Literaturverzeichnis.

Blumenthal u. *Morawitz*, Arch. klin. Med. **92**. — *Brogsitter* u. *v. Kress*, Virchows Arch. **276**, 768 (1930). — *Frank*, Berl. klin. Wschr. **1915**, 961. — *Ganser*, Frankf. Z. Path. **44** (1932). — *Hirschfeld*, Arch. klin. Med. **92** (1908). — *Rotter*, Virchows Arch. **258**, 17 (1925). — *Schultz*, Dtsch. med. Wschr. **1922**, 1495. — *Selling*, Beitrag zur path. Anat. **51**. — *Sternberg*, in Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. **1**, 1. Berlin 1926. — *Stursberg*, Med. Klin. **1912**, 520. — *Türk*, Wien. klin. Wschr. **1907**, Nr 6. — *Ullrich*, Z. Kinderheilk. **53**, H. 5 (1932). — *Veit*, Beitr. path. Anat. **68** (1921).

München, Thalkirchnerstraße (Pathol. Inst.).

Der Handgelenkumfang als Maß der Knochenderbheit bei Schulkindern.

Von
Dr. **Armas Ruotsalainen.**

(*Eingegangen am 6. Juli 1933.*)

Bei Beurteilung des Körpergewichtes und Ernährungszustandes sowohl bei Erwachsenen als Kindern hat man von verschiedenen Seiten versucht, mit Hilfe direkter Messungen zu analysieren, welchen Anteil darin einerseits das verschiedene Entwicklungsstadium der Körperweichteile und andererseits die allgemeine Knochenderbheit oder Grazilität hat. So ist in dieser Absicht versucht worden, die Dicke der Haut und des Unterhautfettgewebes zu messen sowie auch die Stärke der Muskelmasse zu bestimmen. Ebenso ist versucht worden, eine einfache Methode zur Beurteilung der allgemeinen Skeletbeschaffenheit zu erfinden.

Flesch und *Sperck* haben als erste die Aufmerksamkeit darauf gerichtet, daß die Körpergewichtsgröße der verschiedenen Individuen von der ungewöhnlich starken oder schwachen Entwicklung des Skeletes abhängig ist. Ihrer Meinung nach ist es also bei Beurteilung des Körpergewichtes unbedingt notwendig, neben der Körpergröße noch irgendein Maß zu verwenden, welches ermöglicht, daraus entstehende Fehlurteile zu vermeiden. Auch *Helmreich* und *Kassowitz* haben die Bedeutung des Skeletes bei Beurteilung des Ernährungszustandes betont, als sie den Einfluß von Besonderheiten der Skeletausbildung auf die Größe des von *Pirquet* eingeführten „Pelidisiindex" untersuchten.

Als ein solches zur Beurteilung der allgemeinen Skeletbeschaffenheit anwendbares Maß hat *Flesch* den Handgelenkumfang oder „Carpalmaß", wie er es nennt, vorgeschlagen. *Flesch* hat Erwachsene untersucht. Die Anwendung dieses Maßes im Kindesalter zu ganz demselben Zwecke sowie auch als Vergleichsbasis für die direkten Untersuchungen der Weichteile haben als erste *Kornfeld* und *Schüller* in der Universitäts-Kinderklinik in Wien bei Prüfung der Standardwerte und individuellen Abweichungen der verschiedenen Körpermaße untersucht.

Die Bezeichnung „Karpalmaß" scheint jedoch *Kornfeld* und *Schüller* nicht ganz geeignet, weil es sich hier nicht um ein an dem wirklichen Carpus, sondern an den untersten Gelenksenden der Vorderarmknochen

genommenes Umfangsmaß handelt. Sie wenden auch deshalb dafür die Bezeichnung „Handgelenkumfang" an.

Die Benutzung des Handgelenkumfanges für diesen Zweck ist insofern vorteilhaft, daß an dieser Stelle eine verhältnismäßig dünne Weichteilschicht über das distale Radius- und Ulnaende hinwegzieht. Ein Nachteil könnte allerdings darin liegen, daß gerade diese Partie des Skeletes oft krankhafte Veränderungen, nämlich durch Rachitis verursachte Epiphysenverdickungen aufweist. Die bisherige Erfahrung bei Verwendung dieses Maßes zeigt indessen, wie *Kornfeld* und *Schüller* bemerken, daß dieser Umstand, weil leicht erkennbar und darum auch zu vermeiden, nur selten die Verwendbarkeit des Handgelenkumfanges für die Beurteilung des Skeletbaues stört.

Ganz dasselbe zeigen auch meine Erfahrungen.

Kornfeld und *Schüller* bezweckten, als normal anzusehende Durchschnittswerte für Kinder aller Altersklassen feststellen zu können; gleichzeitig auch zu untersuchen, wieweit sich die beiden Geschlechter verschieden verhalten sowie, welches die Verhältnisse des Handgelenkumfanges und der Körpergröße zueinander sind. Und endlich, auf welche Weise man in jeder Altersperiode quantitativ den im Einzelfalle erhaltenen Wert des Handgelenkumfanges schätzen könnte. Nachdem sie so über 1000 Kinder, von Neugeborenen bis zu 14jährigen, untersucht hatten, konstatierten sie, „daß zwischen Knaben und Mädchen ein deutlicher Unterschied in dem Sinne besteht, daß vom 1. bis zum 10. Lebensjahre die Durchschnittswerte des Handgelenkumfanges bei den Knaben höher sind als bei den Mädchen. Im 11. und 12. Lebensjahre kehrt sich dieses Verhältnis entsprechend der Überholung des Knabenwachstums durch das Mädchenwachstum vorübergehend um". Aber vom 13. Lebensjahre an sind wieder bei den Knaben größere Handgelenkumfänge erkennbar. Bei Ordnung dieser Werte nach der Körpergröße ergibt sich, daß auch unter gleich großen Kindern die Knaben vom 2. Lebensjahre an dauernd — auch in der Pubertätszeit — höhere Durchschnittswerte des Handgelenkumfanges aufweisen als die Mädchen. „Im Beginn der Pubertätszeit haben wohl infolge der Wachstumsüberholung gleich alte Mädchen größere Handgelenkumfänge als gleich alte Knaben, aber nur, weil die Mädchen dabei auch größer als die Knaben sind. Bei gleich großen Kindern wird der Unterschied zwar geringer, kehrt sich aber nicht um." Ähnlich liegen die Verhältnisse auch bei Zugrundelegung der Sitzhöhe für die Gruppierung dieser Werte. Durch Zugrundelegung der gemeinsamen Mittelwerte von den Handgelenkumfängen bei den Knaben und Mädchen in den verschiedenen Altersgruppen haben *Kornfeld* und *Schüller* versucht, sie der praktischen Bewertung dieses Maßes anzupassen. Von diesen Durchschnittswerten ausgehend haben sie versucht, Bewertungsgruppen zu bilden, mit deren

Hilfe ein für jedes Alter gefundener Handgelenkumfang seiner Größe nach in verschiedene Bewertungsgruppen klassifiziert und auf diese Weise zur Beurteilung der allgemeinen Knochenderbheit verwendet werden kann. Über diese Klassifikationsmethoden später eingehender.

Bei Ausführung meiner Untersuchungen der sogenannten untergewichtigen Schulkinder in den finnischsprachigen Volksschulen der Stadt Helsinki habe ich dabei neben den die Dicke der Haut und des Unterhautfettgewebes sowie die Stärke der Muskelmasse betreffenden Messungen auch die allgemeine Derbheit des Skeletes unter Verwendung des Handgelenkumfanges untersucht. Um irgendeine Vergleichsbasis für diese meine, die Skeletbeschaffenheit darstellenden Ergebnisse zu erhalten, wurde es unbedingt notwendig, auch in dieser Beziehung eine große Menge finnischer Schulkinder eingehend zu untersuchen. Eine solche Untersuchung schien auch aus dem Grunde empfehlenswert, weil derartige Untersuchungen, mit Ausnahme derjenigen von *Kornfeld* und *Schüller*, überhaupt nicht bei Kindern vorgenommen worden sind.

Diese Messungen wurden während des Frühlingssemesters 1933 in den finnischsprachigen Volksschulen von Helsinki, nämlich in den Schulen von Kallio, Vallila, Eläintarha und Käpylä ausgeführt. Im Zusammenhange mit den anderen Messungen wurde auch der Handgelenkumfang am distalen Radius- und Ulnaende mit metallenem Maßbande gemessen. Die Messung erfolgte immer in der gleichen Weise, wobei vermieden wurde, das Maßband so fest zu ziehen, daß es sich in die Haut gedrückt hätte. Das Meßergebnis schließt also hier nicht nur den Umfang der Gelenksenden von den Unterarmknochen, sondern auch den der sie überziehenden Weichteile ein. Auf diese Weise wurden alles in allem 2116 Knaben und 2012 Mädchen oder zusammen 4128 Schulkinder im Alter von $6^1/_2$—$16^1/_2$ Jahren untersucht. Bei Behandlung der Resultate sind jedoch infolge ihrer geringen Anzahl die Altersgruppen von 15—16 Jahren der untersuchten Schulkinder nicht mitgenommen worden. Frau *Tuulikki Reijonen*, welche mir bei meinen Untersuchungen geholfen hat, spreche ich meinen besten Dank dafür aus.

In Tab. 1 habe ich die Ergebnisse dieser meiner Untersuchungen dargestellt. Darin sieht man die Anzahl der untersuchten Schulkinder in jeder Altersgruppe, den arithmetischen Durchschnittswert des Handgelenkumfanges in den verschiedenen Altern (M), den dafür berechneten wahrscheinlichen Fehler ($\pm m$) sowie die „mittlere Abweichung", „Standardabweichung" (σ) und auch den Variationskoeffizienten (v), welcher die Abweichung vom Durchschnittswerte in Prozenten angibt. Außerdem sind darin die Variationsbreite der Werte sowie die Minimi- und Maximiwerte dargestellt. Der Handgelenkumfang bei diesen finnischen Kindern ist bei den Knaben durchweg ein wenig größer als bei den Mädchen. Er wächst gleichmäßig bei beiden Geschlechtern

Tabelle 1. Handgelenkumfang der finnischen Knaben und Mädchen.

Alter Jahre[1]	n	Variationsbreite mm	$M \pm m$	σ	v	Min. – Max. mm
			Knaben			
7	116	119—131	125 ± 0,5	5,8	4,6	112—141
8	327	115—136	127 ± 0,4	6,4	5,0	111—146
9	339	120—142	130 ± 0,4	6,4	5,0	110—150
10	328	122—147	134 ± 0,4	6,2	4,6	117—150
11	324	126—150	138 ± 0,4	6,8	4,9	120—165
12	333	128—154	142 ± 0,5	7,6	5,4	120—163
13	276	135—159	146 ± 0,5	7,8	5,4	120—175
14	51	144—151	153 ± 1,5	10,4	6,8	136—178
			Mädchen			
7	110	114—127	120 ± 0,8	8,2	6,9	110—135
8	318	114—132	124 ± 0,3	5,2	4,2	108—148
9	357	115—138	126 ± 0,2	7,0	5,6	110—145
10	337	120—143	131 ± 0,4	6,4	4,9	114—154
11	331	124—145	134 ± 0,4	7,1	5,3	114—155
12	286	128—151	139 ± 0,5	9,0	6,5	121—164
13	231	132—153	143 ± 0,5	7,8	5,5	121—167
14	31	—	146 ± 1,5	8,4	5,7	134—162

und auch ebenmäßig, sein Gesamtwachstum beträgt bei den Knaben 28 mm und bei den Mädchen 26 mm vom 7. bis zum 14. Lebensjahre. Das Wachstum des Handgelenkumfanges dieser finnischen Mädchen überholt also nicht das entsprechende Wachstum der Knaben im 11. und 12. Lebensjahre, wie bei den von *Kornfeld* und *Schüller* untersuchten Wiener Kindern, sondern die Wachstumskurve der Mädchen läuft auch hier gleichmäßig unterhalb derjenigen der Knaben.

In Tab. 2 ist der gemeinsame Durchschnitt des Handgelenkumfanges bei den von mir untersuchten Knaben und Mädchen mit den entsprechenden Werten von *Kornfeld* und *Schüller* verglichen angegeben. Hiernach ist also der gemeinsame Durchschnitt des Handgelenkumfanges der Knaben und Mädchen sowohl bei den Wiener als den Helsinkier Kindern im Alter von 7—14 Jahren praktisch gesehen gleich groß, denn der

Tabelle 2. Durchschnittswerte des Handgelenkumfanges für Wiener und Helsinkier Kinder beiderlei Geschlechtes.

Alter Jahre	Knaben und Mädchen *Kornfeld* und *Schüller* mm	Knaben und Mädchen *Ruotsalainen* mm	Alter Jahre	Knaben und Mädchen *Kornfeld* und *Schüller* mm	Knaben und Mädchen *Ruotsalainen* mm
7	122	122	11	134	136
8	124	125	12	139	140
9	127	128	13	144	144
10	130	132	14	148	149

[1] 7 Jahre = $6^1/_2$—$7^1/_2$ Jahre; 8 Jahre = $7^1/_2$—$8^1/_2$ Jahre usw.

Unterschied derselben beträgt nur 1—2 mm und das auch nur in einigen Altersgruppen.

Wie *Kornfeld* und *Schüller* habe auch ich die gleich großen Längengruppen (5 cm-Gruppen) der Körpergröße entsprechenden durchschnittlichen Handgelenkumfänge für beide Geschlechter berechnet (Tab. 3). Darin sind die Werte der Knaben durchweg höher als die entsprechenden Werte der gleich großen Mädchen in verschiedenen Altersgruppen und kommen also den bei den Wiener Kindern erhaltenen Resultaten gleich.

Tabelle 3. Durchschnittswerte des Handgelenkumfanges bei gleichgroßen finnischen Knaben und Mädchen.

5 cm-Längengruppen der Körpergröße	Knaben		Mädchen	
	Anzahl der Fälle	Durchschnittswert des Handgelenkumfanges in mm	Anzahl der Fälle	Durchschnittswert des Handgelenkumfanges in mm
105—109	4	—	4	—
110—114	29	122	53	117
115—119	137	124	176	120
120—124	284	127	318	124
125—129	330	130	366	127
130—134	377	135	296	132
135—139	355	139	322	135
140—144	288	143	224	139
145—149	150	148	126	144
150—154	76	153	81	147
155—159	33	159	33	151
160—164	7	—	17	—
165—169	4	—	3	—
170—174	3	—	—	—
Summe	2077	—	2019	—

Wie schon früher erwähnt, haben *Kornfeld* und *Schüller* auch versucht, verschiedene Bewertungsgruppen zu bilden, durch welche der für jedes Alter gefundene Handgelenkumfang der Größe nach in verschiedenwertige Gruppen hat klassifiziert und für die Beurteilung der allgemeinen Knochenderbheit der Kinder verwendet werden können. Als Basis dieser Klassifikation nahmen sie jedoch nicht nach variationsstatistischen Prinzipien erhaltene Abgrenzungen, wie es nach *Martin* in der Anthropometrie üblich ist, sondern die zur Bewertung von Größe und Gewicht der Knaben und Mädchen jeden Alters von *Kornfeld* früher verwendete Gruppierungsmethode. Der demzufolge für jede Altersgruppe wahrgenommene Handgelenkumfang ist auf diese Weise in Kategorien der mittelgroßen, über- und untermittelgroßen, großen, kleinen sowie sehr großen und sehr kleinen Werte klassifiziert worden. Die Abgrenzung dieser Gruppen erfolgte so, daß unter Anwendung von *Pirquets* Nomenklatur in die Kategorie der mittelgroßen („a“)

Werte die Werte gezählt wurden, welche höchstens 3% vom Durchschnittswert nach oben oder unten abweichen. In die Gruppe der über- („ae") und untermittelgroßen („ao") Werte sind diejenigen gerechnet, welche etwa 3—6% über oder unter den Durchschnittswerten liegen, und in die Klasse der großen („e") und kleinen („o") Werte die um 6—12% über oder unter den Mittelwerten liegenden, und endlich sind in die Gruppen der sehr großen („i") und sehr kleinen („u") Werte die um mehr als 12% größeren bzw. kleineren Werte eingereiht. Obgleich eine solche Einteilung willkürlich scheint, habe ich doch vergleichshalber meine eigenen Ergebnisse danach in verschiedene Bewertungsgruppen berechnet (Tab. 4 und 5). Demnach erhält man von den von mir untersuchten Helsinkier Volksschulkindern zu der Kategorie mit dem mittelgroßen („a") Handgelenkumfang Gehörende 47,4% von allen Knaben und 47,7% oder also ebensoviel auch von allen Mädchen. Die entsprechenden Werte der Wiener Kinder sind etwas kleiner, nämlich 40,7 und 41,1%. Auf die Klasse des unter- („ao" und „o") und übermittelgroßen („ae" und „e") Handgelenkumfanges entfallen 9,5—16,2% und auf diejenige des sehr kleinen und sehr großen 0,4—1,4% von allen von mir untersuchten Knaben und Mädchen. Die entsprechenden Werte bei *Kornfeld* und *Schüller* sind 9—16% sowie 1,4—4,2%, also teils dieselben, teils etwas größer.

Tabelle 4. Bewertungsgruppen des Handgelenkumfanges bei finnischen Knaben und Mädchen.

Alter Jahre	Sehr klein u mm	Klein o mm	Untermittel-groß ao mm	Mittelgroß a Mittel- mm wert mm	Übermittel-groß ae mm	Groß e mm	Sehr groß i mm
				Knaben			
7	—109	110—	117—	121—**125**—129	—133	—140	141—
8	—111	112—	119—	123—**127**—131	—135	—142	143—
9	—114	115—	122—	126—**130**—134	—138	—145	146—
10	—117	118—	126—	130—**134**—138	—142	—150	151—
11	—120	121—	130—	134—**138**—142	—146	—155	156—
12	—124	125—	134—	138—**142**—146	—150	—159	160—
13	—128	129—	137—	142—**146**—150	—155	—163	164—
14	—134	135—	144—	148—**153**—158	—162	—171	172—
				Mädchen			
7	—103	104—	113—	116—**120**—124	—127	—136	137—
8	—108	109—	117—	120—**124**—128	—131	—139	140—
9	—110	111—	118—	122—**126**—130	—134	—141	142—
10	—114	115—	123—	127—**131**—135	—139	—147	148—
11	—117	118—	126—	130—**134**—138	—142	—150	151—
12	—121	122—	131—	135—**139**—143	—147	—156	157—
13	—124	125—	133—	138—**142**—146	—151	—159	160—
14	—127	128—	137—	142—**146**—150	—155	—164	165—

Tabelle 5. Größengruppen des Handgelenkumfanges bei finnischen Kindern. Verteilung der Fälle auf die einzelnen Größenkategorien.

Alter	Knaben								Mädchen							
Jahre	u	o	ao	a	ae	e	i	Summe	u	o	ao	a	ae	e	i	Summe
7	—	9	19	62	17	8	1	116	—	3	23	60	11	13	—	110
8	1	32	43	177	48	22	4	327	1	36	41	173	37	26	4	318
9	4	27	75	142	61	28	2	339	1	30	63	178	49	33	3	357
10	—	40	31	166	51	40	—	328	1	33	52	164	52	31	4	337
11	1	33	43	161	48	34	4	324	3	28	49	163	46	35	7	331
12	2	43	53	142	52	36	5	333	2	38	49	109	39	45	4	286
13	2	30	51	124	41	23	5	276	3	21	43	95	37	27	5	231
14	—	7	11	19	2	9	3	51	—	5	5	13	3	5	—	31
Sa. .	10	221	326	993	320	200	24	2094	11	194	325	955	274	215	27	2001
Proz.	0,4	10,6	15,6	47,4	15,3	9,5	1,2	—	0,6	9,7	16,2	47,7	13,7	10,7	1,4	—

Um zu sehen, ob in den Resultaten vielleicht irgendein Unterschied vorkommt, und im bejahenden Falle — in welchem Grade, wenn man zur Abgrenzung der Bewertungsgruppen des Handgelenkumfanges *Martins* variationsstatistische Methode anwendet, habe ich schließlich meine eigenen Ergebnisse auch danach berechnet. Die Grenzwerte der Größengruppen werden hierbei auf Grund der „mittleren Abweichung" (σ) oder ihrer Hälfte ($^1/_2\,\sigma$) bestimmt. Zur Gruppe der „mittelgroßen" gehören hier alle die Werte, welche um den arithmetischen Mittelwert (M) gruppiert, alle Fälle zwischen den Grenzen $M - {}^1/_2\,\sigma$ und $M + {}^1/_2\,\sigma$ umfassen. Zur übermittelgroßen Gruppe („ae") gehören die Werte von $M + {}^1/_2\,\sigma$ bis $M + \sigma$ und zur untermittelgroßen („ao") die Werte von $M - {}^1/_2\,\sigma$ bis $M - \sigma$. Als groß werden die über $M + \sigma$ und als klein die unter $M - \sigma$ liegenden Werte bezeichnet. Diese letztgenannten Gruppen können noch in solche „großer" und „sehr großer" sowie „kleiner" und „sehr kleiner" Werte geteilt werden. Die zur a-Kategorie gehörenden Werte müssen als typisch für die Personen zur Zeit der Untersuchung angesehen werden. Die Werte der ae- und ao-Gruppe sind in gewissem Grade über- und untermaßige, während man die beiden äußersten Wertgruppen für ihrem Maße nach offenbar zu groß oder zu klein halten muß.

Beim Vergleichen der Resultate beider Bestimmungsmethoden miteinander bemerkt man, daß die Gruppen der mittelgroßen Werte bei Anwendung einer jeden Methode praktisch gesehen ziemlich gleich sind, ebenso auch die Gruppen der über- und untermittelgroßen Werte. Ein Unterschied tritt eigentlich nur in den äußersten Gruppen auf, und auch bei diesen vornehmlich nur in der o- und e-Kategorie, wogegen die Werte der beiden äußersten u- und i-Gruppen beinahe die gleichen wie in den nach *Kornfelds* Methode erhaltenen entsprechenden Bewertungsgruppen sind.

Ich habe auch die Individualmengen von den Werten der verschiedenen Größengruppen in absoluten Zahlen und Prozenten für alle Altersklassen berechnet. Demnach gibt es Knaben mit mittelgroßem Handgelenkumfang im ganzen 41,5% und Mädchen 43,7%. Nach der anderen Berechnungsweise werden die entsprechenden Prozentwerte etwas größer, nämlich 47,4% und 47,7%. Die Werte des unter- und übermittelgroßen Handgelenkumfanges sind bei den Knaben 15,5% (nach der anderen Berechnungsweise 15,6%) und 12,8% (15,3%) sowie bei den Mädchen 13,7% (16,2%) und 10,9% (13,7%), so daß also bei Anwendung der verschiedenen Bestimmungsmethoden einige Abweichung wahrnehmbar ist.

Dessen ungeachtet kann die von *Kornfeld* und *Schüller* angewandte Methode meiner Ansicht nach wohl zu praktischen Zwecken verwendet werden, wie die erwähnten Autoren es auch in ihren vielen anderen Untersuchungen getan haben (z. B. zur Bewertung von Länge und Gewicht, der Dicke der Haut und des Unterhautfettgewebes sowie der Stärke der Muskelmasse bei Knaben und Mädchen verschiedener Altersstufen).

Ich kann vielleicht später in Verbindung mit anderen Untersuchungen die Verwendbarkeit des Handgelenkumfanges zur Bewertung der Knochenderbheit finnischer Kinder versuchen. Auf Grund meiner bisherigen Wahrnehmungen kann ich jedoch schon jetzt sagen, daß die Dicke oder Schwäche des Handgelenkes schon beim Bewerten nach dem Augenmaß die allgemeine Knochenderbheit oder Grazilität des Kindes im Wachstumsalter widergibt.

Literaturverzeichnis.

Flesch, J., Die Beurteilung des Ernährungszustandes auf Grund der üblichen Meßmethoden. Österr. Rev. Assekuranz **35** (1910) — Die Bedeutung des Karpalumfanges für die Beurteilung des Ernährungszustandes und der Konstitution. Bl. Vertrauensärzte Lebensversich. **16**. Berlin 1927. — *Helmreich, E.*, u. *K. Kassowitz*, Körperbau und Ernährungszustand in ihrem Einfluß auf den Index der Körperfülle. Z. Kinderheilk. **35** (1923). — *Kornfeld, W.*, Über Körpermessungen bei Kindern als Grundlage für die Beurteilung der Konstitution und der Störungen der Formentwicklung. Wien. med. Wschr. **1927** — Anthropometrische Studien an Kindern. Mschr. Kinderheilk. **38** (1928) — Zur Bewertung von Körpergröße und Körpergewicht bei Knaben und Mädchen aller Altersstufen. Z. Kinderheilk. **48** (1929) — Über Durchschnittswerte und Bewertungsgrundlagen einiger weiterer Körpermaße bei Kindern (Kopfumfang, Sitzhöhe und relative Stammlänge). Z. Kinderheilk. **49** (1930). — *Kornfeld, W.*, u. *H. Schüller*, Über Durchschnittswerte und Bewertungsgrundlagen des Handgelenkumfanges bei Kindern verschiedener Altersstufen. Z. Kinderheilk. **48** (1929) — Über Durchschnittswerte und Bewertungsgrundlagen einiger Weichteilmaße bei Kindern verschiedener Altersstufen. Z. Kinderheilk. **49** (1930). — *Martin, R.*, Lehrbuch der Anthropologie. 2. Aufl. Jena 1928. — *Sperk, B.*, Über das Normalgewicht. Wien. klin. Wschr. **1921**.

Helsinki (Finnland), Laivurinkatu 10.

(Aus der Kinderklinik zu Halle. — Vorstand: Professor Dr. *Goebel.*)

Der postmortale Glykogenschwund in der Leber von menschlichen Neugeborenen und Feten.

Von
Wilhelm Hertz.

(*Eingegangen am 14. Juli 1933.*)

In Weiterführung der Gedanken *van Gierkes*[1], daß es sich bei der Glykogenspeicherkrankheit um das Überdauern eines embryonalen Zustandes in der Leber handele, haben wir mit neuen und altbewährten Methoden versucht, genaueren Einblick in den Vorgang des postmortalen Glykogenschwundes in der Leber von Neugeborenen und Feten zu gewinnen, insbesondere was Geschwindigkeit und Umfang des chemischen Geschehens unter Einwirkung verschiedener äußerer Umstände betrifft.

Die einfache Tatsache, die zur Auffindung der Glykogenspeicherkrankheit führte, ist die Hemmung der postmortalen Glykogenolyse, das *Erhaltenbleiben großer Glykogenmengen* in dem bei *Eisschranktemperatur* aufbewahrten Organ über viele Tage hin, während sonst unter gleichen Bedingungen das Polysaccharid sehr rasch hydrolisiert wird von der gleichzeitig anwesenden Diastase. Diese ist im Leben nach der *Lesser*schen[2] Ansicht an die Gewebsstruktur adsorbiert und dadurch außer Tätigkeit gesetzt. Sie wird nur nach Maßgabe nervöser oder hormonaler Reize oder anderer Umstände, die die Gewebskolloide beeinflussen (Alkohole u. a. oberflächenaktive Stoffe, osmotisch differente Salzlösungen usw.), „frei" gemacht, so daß sie das Glykogen in der gleichen Zelle zu Zucker abbauen kann. Die Empfindlichkeit fermentativer Vorgänge z. B. gegen Änderung der Temperatur und der ($H^{\cdot}$)-Konzentration ist bekannt. Es kann also noch nicht als Beweis für das Fehlen von Diastase angesehen werden, wenn bei Eisschranktemperatur keine Fermenttätigkeit beobachtet wird. Welche anderen Umstände es überhaupt ermöglichen, daß „normalerweise" eine solche vorhanden ist, bedarf noch eingehenden Studiums, da die Verhältnisse

[1] Beitr. path. Anat. **1929**, 497 u. Med. Klin. **1931**, 576 u. 611.
[2] Biochem. Z. **184**, 125 (1927).

im autolysierenden Gewebe recht verwickelte und wechselnde sein dürften. *Schönheimer*[1] fand nun aber auch bei 37° in Chloroformwasseraufschwemmung des Leberbreies in dem Fall *van Gierkes* keine Diastasetätigkeit, während Zusatz von Leberbrei anderer Leichen einen Glykogenschwund rasch herbeiführte. Das spricht gewiß für einen erheblichen Mangel an Ferment im ersten Falle, jedoch *nicht sicher für das Fehlen* von Ferment. Es wurde nicht mitgeteilt, ob das „Reaktionsmilieu" vielleicht durch den Zusatz der zweiten Leber eine Änderung erfahren hatte. Deshalb prüften wir den Glykogenschwund einer Neugeborenenleber einmal nur unter Zusatz weniger Tropfen destillierten Wassers und etwas Chloroform (das auch etwas fermentschädigend wirkt) bei 37°, andererseits in einem optimalgepufferten Reaktionsgemisch (p_H 6,9) und Kochsalzzusatz. Zum weiteren Vergleich wurde Gewebsbrei mit ungepuffertem „Autolysesaft", der sich bei der Aufbewahrung des Organes im Eisschrank gebildet hatte, versetzt. Wenig Chloroformzugabe zu allen Ansätzen, öfteres Umschütteln. Brutschranktemperatur von 37°. Nach 1—6 Tagen wurde der jeweilige gesamte Kolbeninhalt, dessen Organbreimenge genau bekannt war, zur Glykogenbestimmung nach *Pflüger* verarbeitet (Zentrifugenbenutzung). Es wurde nach Aussehen, Geruch und Reaktion geprüft, ob eine Bakterienwirkung in stärkerem Ausmaß vorhanden war. Die immerhin sehr groben Versuche sind, was Sterilität anbelangt, denjenigen *Schönheimers* und *Unshelms* gleichzusetzen. Mit Absicht wurde diese Versuchsanordnung zunächst beibehalten, um die Ergebnisse nachzuprüfen, die ja bisher gerade auf diese Weise erhalten wurden.

Ergebnisse: Glykogengehalt jeweils als Gramm Glykose auf 100 g „Frischleber" angegeben. Bestimmung nach *Pflüger* und angegebener abgewandelter Mikromethode. Es kamen 1—2 g Organbrei zu jedem Ansatz unter Vermeidung von Wasserverlust zur genauen Wägung. Auch bei Aufbewahrung der Leber wurde der Wasserverlust verhindert. Soweit möglich „steriles" Arbeiten.

I. Reifes Neugeborenes, Perforation. Hat niemals geatmet.

	Glykogen in 100 g „Frischleber" g%	Glykogenschwund in 100 g „Frischleber"
a) Glykogengehalt der Leber 1 Stunde nach der Perforation	7,203	—
	7,410	—
Im Mittel	7,306	—
b) Lebergewebe 3 Tage gefroren aufbewahrt, enthält	7,7	Also kein Gl.-Schwund

[1] Z. physiol. Chem. **182**, 148.

	Glykogen in 100 g „Frischleber" g %	Glykogenschwund in 100 g „Frischleber"
c) Leberbrei im „Autolysesaft", der fast ebensoviel Glykogen wie das Gewebe enthielt und entsprechend berechnet wurde. *Nach 6 Tagen* bei 37°, Toluol-Chloroformzusatz, handgeschüttelt	6,98	Also sehr geringer Abbau von etwa 4% des Ausgangswertes
d) Leberbrei mit wenig destilliertem Wasser und Chloroform *ohne* Puffer. Nach 3 Tag. bei 37°	5,447	1,86 g% = 22,7% des Ausgangswertes
e) Je 1—2 g Leberbrei in Pufferlösung p_H 6,9 + Chloroform bei 37°, geschüttelt wie oben. Nach 27 Stunden	4,884	2,42 g = 33,0%
Nach 3 Tagen	2,538	4,768 g = 65,3%
„ 6 „	1,67	5,6 g = 76,0%
Ebenso, nur 5fache Konzentration der Pufferlösung. Nach 6 Tagen	2,32	4,8 g = 66,0%

Daraus ist zu ersehen, daß bei offenbar nicht großem Diastasegehalt dieser Neugeborenenleber die Fermenttätigkeit nur unter „optimalen" Bedingungen von Temperatur und ($H^{\cdot}$)-Konzentration einigermaßen „sichtbar" vor sich gehen kann.

Der Einwand, den man gegen eine gewisse Bakterientätigkeit bei dieser Versuchsreihe wie auch bei denen von *Schönheimer*[1] und *Unshelm*[2] machen kann, veranlaßte uns zu folgenden Ansätzen unter *sicher sterilen Bedingungen*, die nach Abschluß jeden Versuches durch *Abimpfung auf Ascitesagarplatten* geprüft wurden. Nur solche Versuche, bei denen überhaupt keine Pilz- oder Bakterienkolonien bis zu 1 Woche nach der Abimpfung auf der Agarplatte festzustellen waren, werden hier berücksichtigt. Es handelt sich um Leber von *10 und 18 cm langen menschlichen Feten*, die sehr bald nach Blasensprung ausgestoßen wurden, so daß die inneren Organe noch sicher steril waren. Leberentnahme unter sterilen Bedingungen nach Jodierung der Bauchdecken.

Zu 1 g sterilen Organbreies wurde eine genau bekannte sterile Glykogenlösung sowie die von *Holmbergh* vorgeschriebene Pufferlösung unter Kochsalzzusatz gegeben.

	Glykogen in g		
	Zusatz	Wiedergefunden	Schwund
Fetus X. 18 cm lang. 18 Wochen. 0,9479 g Leberbrei in 10 ccm Citratpuffer (p_H 6,5) -NaCl-Glykogenlösung + 1 Tropfen Chloroform	0,172	0,017	0,155 = 90%
Fetus XI. 10 cm lang. 13—14 Wochen. 1,48 g Leber, d. h. das ganze Organ ohne die Gallenblase. *Kein* Chloroform zugesetzt. Sonst wie oben . .	0,43	0,356	0,074 = 17%

[1] Z. f. physiolog. Chemie **182**, 148.
[2] Jb. Kinderheilk. **1932**, 258.

Berücksichtigen wir noch das „Eigenglykogen" dieses Gewebsbreies, den wir bei Fet X außerdem bestimmten und bei Fet XI der Analyse bei dem ähnlich großen Fet VII entnehmen, so hydrolysiert die Gewebsdiastase im 1. Fall (X) 0,155 + 0,13 = 0,285 g Glykogen (absoluter Wert!), im 2. Fall (XI) 0,074 + 0,06 = 0,134 g Glykogen (absolut!). Das sind immerhin Werte jenseits der Fehlergrenze. Man vergleiche sie nicht mit den selbstredend stärker schwankenden Werten, die den Gehalt von 100 g Feuchtleber angeben, da diese natürlich auch eine mit 100 multiplizierte Fehlerbreite haben, wenn 1 g Organ analysiert wird.

Endlich wurde der Glykogenschwund auf eine dritte Art geprüft. *Burghardt* und *Paffrath*[1] haben festgestellt, daß gleich nach dem Tode sehr rasch der Beginn der Glykogenolyse in der Leber einsetzt und im Gegensatz zu älteren Mitteilungen schon nach wenigen Minuten nachweisbar ist. Da nur im Tierversuch die Leber schnell genug nach dem Tod auf Glykogen nach *Pflüger* verarbeitet werden kann, ziehen *Burghardt* und *Paffrath* den Vergleich mit der Gesamtkohlehydratbestimmung nach *Dische* und *Popper*[2] heran. Im Tierversuch am Kaninchen und einem Affen fanden sie bei Verarbeitung der Leber innerhalb von 3 Minuten post mortem einen ziemlich konstanten Unterschied in den nach beiden Methoden erhaltenen Glykosewerten. Und zwar findet man nach Säurehydrolyse des Lebergewebes nach *Dische-Popper* 0,15—0,42 g Glykose in 100 g frischem Organ, im Mittel 0,23 g mehr als nach der *Pflüger*schen Glykogenbestimmung. Diesen ziemlich gleichmäßig ausfallenden Glykosedifferenzwert beziehen *Burghardt* und *Paffrath* auf jene Zuckermoleküle, die aus dem Eiweiß und anderen hochmolekularen Substanzen durch Säurehydrolyse frei werden, also nicht aus dem Glykogen stammen sollen. Da der Zucker aus der Glykogenhydrolyse in der Leichenleber liegen bleibt, so ist es nach Ansicht genannter Forscher erlaubt, von dem Gesamtzuckergehalt des Organes auf den Glykogengehalt im Augenblick des Todes, d. h. der Kreislaufunterbrechung, zu schließen, wenn man jenen ziemlich konstanten Zuckerwert, der nicht dem Glykogen entstammt, berücksichtigt. Bezüglich der genaueren Begründung, ob diese Arbeitsweise erlaubt ist, besonders wegen der *verschiedenartigen* Zucker in der Leber, muß auf die Originalarbeit verwiesen werden.

Hat man nun eine Methode, den Glykogengehalt der Leber im Augenblick des Todes indirekt zu ermitteln, so ist es möglich geworden, den Grad des Glykogenschwundes nach dem Tode festzustellen bis zu dem Augenblick, in dem die Analyse der Leber vor sich gehen kann.

[1] Z. Kinderheilk. **45**, 68.
[2] Biochem. Z. **175**, 370.

Die *Pflüger*sche Arbeitsweise ergibt dann den Wert des noch nicht hydrolysierten Glykogens. Bringt man diesen in Abzug von dem Betrag der Gesamtkohlehydrate in oben angegebenem Sinn, so ergibt sich daraus der Glykogenschwund vom Augenblick des Todes bis zum Augenblick der Untersuchung. Diese Arbeitsweise ist in dieser Form neu und für den Nachweis einer Diastasetätigkeit noch nicht verwendet worden. Sie steht und fällt mit der Anerkennung der Gedankengänge von *Burghardt* und *Paffrath*. Unter diesem ausdrücklichen Vorbehalt geben wir unsere Versuchsergebnisse wieder. Sie sollen zeigen, daß schon in Embryonalstadien des 2. Schwangerschaftsviertels Diastase vorhanden ist, wenn auch noch in sehr geringem Ausmaß und ohne daß damit etwas über ihre dissimilatorische Tätigkeit im lebenden Embryo gesagt sein soll. Die Annahme, es „fehle" die Diastase in den embryonalen Organen, ist schwer vereinbar mit den neueren Vorstellungen über Fermentwirkung, die sowohl eine auf- wie abbauende sein kann, *ohne* daß dafür *zwei* verschiedene Fermente[1] notwendig sein müssen. Bisher kennen wir nur die Diastase. Ein anderes Ferment, das allein den Glykogenaufbau bewirken könnte, ist noch nicht einmal wahrscheinlich gemacht. So wäre denn das Fehlen auch der Diastase in einem Stadium des Glykogenaufbaues etwas grundlegend Wichtiges und Neues. Jedoch sprechen unsere Befunde wie auch ältere ähnliche Versuche (*L. B. Mendel*) dagegen. Vielmehr ist es bis jetzt wahrscheinlich, daß die Diastase auf- und abbauende Wirkung für das Glykogen hat, daß die erstere aber nur unter ganz bestimmten Umständen in der Zelle vor sich gehen kann, jedenfalls nicht in vitro.

Wegen äußerer Umstände ist es schwierig, den Feten sofort nach Unterbrechung des Placentarkreislaufes zu untersuchen. Die kürzeste Zeit, die wir nach einer operativen Entfernung der Frucht bis zur Glykogenbestimmung nach *Pflüger* erreichen konnten, betrug 45 Min. Die Leber des $12^1/_2$ cm langen Feten (15 Wochen) enthielt:

	0,5423 g%	Gesamtkohlehydrate
	0,4310 g%	Glykose als Glykogen nach *Pflüger* bestimmt
Diff.	0,1113 g%	

Der Unterschied von 0,1113 ist noch etwas geringer als der für die Leber eines ausgewachsenen Affen angegebene Minimalwert von 0,15, kann also als gute Übereinstimmung bezeichnet werden. Er soll nach oben Gesagtem den Zuckerwert darstellen, der *nicht* als Glykogen, sondern anderweitig gebunden war und deshalb von dem Wert der Gesamtkohlehydrate abzuziehen ist. Verwenden wir den aus Kaninchenversuchen von *Burghardt* und *Paffrath* angegebenen Mittelwert von

[1] Die Frage, ob Glykogenolyse und „Zuckerbildung" durch zwei verschiedene Fermente bewirkt werden, soll hier nicht berührt sein.

0,23, so würden die „indirekt" bestimmten Glykogenwerte, die für den Augenblick des Todes angenommen werden, also eher zu niedrig als zu hoch ausfallen. Daraus erhellt, daß auch der Glykogenschwund nicht zu hoch, eher zu gering veranschlagt wird, daß man also eine abbauende Diastasetätigkeit eher übersieht als daß eine nicht vorhandene Fermentwirkung durch *diese* Fehlerquelle vorgetäuscht werden könnte.

Eine andere Quelle des Irrtums wäre in einem *Zucker*schwund in dem der Autolyse überlassenen Organ gegeben, der nach derzeitigen Ansichten einer Bakterienwirkung zugeschrieben werden müßte. Wir haben uns durch entsprechende Versuche überzeugt, daß dies *sicher nicht* der Fall war.

In 100 g Feuchtleber.

Angabe über Fet und Leber	Nach *Dische-Popper*		Nach *Pflüger*	Glykogenschwund
	Gesamt-Kohlehydrate g	Glykogen indirekt g	Glykogen direkt g	% des Ausgangswertes
Fetus VII. 12,5 cm, 15 Wochen (operative Entfernung). Leber 2,1 g. 8 Stunden p. mort. analysiert.	0,6564	0,4264	0,043	0,3834 g = 90
Fetus 12. 12,5 cm, 15 Wochen. 45 Min. nach Operation Analyse	0,5423	(s. S. 414.)	0,4310	(s. S. 414)
Fetus V. 14 cm (15—16 Wochen). Leber 3,9 g. Unbekannte Zeit nach dem Absterben. Gewebe ist ganz frisch, nicht bakterienbesiedelt	0,8028	0,5728	0,0446	0,5282 g = 93
Fetus III. 14,5 cm lang. (15—16 Woch.) Nach einigen Stunden analysiert, sicher erheblich früher als Fetus V u. VII.	0,4588	0,2288	0,1217	0,1071 g = 45
Fetus IV. 18 cm (17—18 Wochen). *Einige Stunden nach Ausstoßung* . . .	1,0 1,28		0,1765 0,1500	
	1,14 (Mittel)	0,91	0,1633 (Mittel)	0,75 g = 82
a) Vom gleichen Organ 0,8544 g in 10 ccm Phosphat-Puffer-Kochsalzlösung und Chloroform. *2 Tage* bei 37°	—	—	0,0393	*Weiter* Abnahme um 0,124 g = 75
b) Vom gleichen Organ wie IVa. *4 Tage* bei 37°	—	—	0,03	Keine stärkere weitere Abnahme gegen IVa
Fetus X. 18 cm (fast 18 Wochen). Analyse 12 Stunden nach der Operation.	1,309	1,079	0,3211	0,75 g = 70

Angabe über Fet und Leber	Nach *Dische-Popper*		Nach *Pflüger*	Glykogenschwund
	Gesamt-Kohlehydrate g	Glykogen indirekt g	Glykogen direkt g	% des Ausgangswertes
Fetus II. Ungefähr 5—6 Monate. Analyse 4—5 Stunden nach operativer Interruptio	2,67 2,66	— 2,44	1,0 1,01	1,435 g = 59
Dasselbe Organ 3 Tage bei 0—5° aufbewahrt	—	—	0,959 1,069	Also kein weiterer Gl.-Schwund
Fetus I. 6. Monat. Interruptio. Analyse nach knapp 1 Stunde	5,749 5,897	— —	3,4 3,1	— —
	5,823 (Mittel)	5,593	3,3 (Mittel)	2,29 g = 41
Dieselbe Leber bei ungefähr 0—2° Kälte aufbewahrt 7 Tage lang	— — — —	— — — —	2,825 2,65 2,738 (Mittel)	Geringe weitere Abnahme um 0,6 g = 18,2
Reifes Neugeborenes (s. o.). 1 Stunde nach Perforation analysiert	12,6 — —	12,37 — —	7,17 7,53 7,35 (Mittel)	5,02 g = 40,8

Diese Versuche haben alle einstweilen nur *orientierenden Charakter.* Sie bestätigen die mit anderer Arbeitsweise unternommenen Versuche von *Ibrahim*[1], ferner von *Lafayette B. Mendel* und *Tadasu Saiki*[2] sowie *Wertheimer*[3] und damit die bisherige Anschauung, daß der Gehalt an Diastase in der Leber mit dem Alter zunimmt. Sie zeigen aber auch deutlich, daß schon im 2. Viertel der Schwangerschaftszeit Diastase nachweisbar ist und machen ferner auf die noch ungeklärten Schwierigkeiten aufmerksam, die das „Milieu" der autolysierenden Leber für besondere Fermenttätigkeit bietet. Es sei auf den großen Unterschied im Glykogenschwund bei Fet XII und bei dem perforierten Neugeborenen hingewiesen ($^3/_4$ bzw. 1 Stunde post mortem), wobei jedoch zu berücksichtigen ist, daß noch nicht sicher ist, ob die Perforation als eine Art „Zuckerstich" Einfluß auf den autolytischen Glykogenzerfall hat. Bei Fet XII noch keine nachweisbare Glykogenolyse, beim

[1] *Ibrahim*, Für die Speicheldrüsen der Feten. Biochem. Z. **22**, 24 (1909).
[2] Amer. J. of Physiol. **21**, 64 (1908).
[3] Pflügers Arch. **223**, 619 (1929) u. a.

Neugeborenen bereits 5 g = 40% des Gesamtglykogengehaltes der Leber. Es ist Aufgabe der nächsten Forschung, die verschiedenen Umstände im Autolysebrei der Leber verschiedener Fetalalter festzulegen, ein äußerst mühevolles Unternehmen. Ansätze dazu sind bei *L. B. Mendel* (s. o.) zu finden.

F. Pick[1] stellte folgende vergleichende Untersuchungen der glykogenspaltenden Kraft an verschiedenen Geweben an:

100 g Blut	spalten	0,31 g	Glykogen	in 3	Stunden
100 g Leber	„	0,69 g	„	„ 3	„
100 g Niere	„	2,37 g	„	„ 3	„

Borchardt[2] glaubte, daß die Aktivität der Diastase in der Leber größer sei als im Blut und *Kisch*[3] fand bei Untersuchung der Muskeldiastase, daß diese von anderen Faktoren abhängig sei als von denen, die die Zuckerregulation beeinflussen.

Anschließend seien in gleicher Form die Analysen von *Schönheimer* (*van Gierkes* Fall) wiedergegeben:

Analyse 3 Tage p. mort. Freier Zucker 1,6 g in 100 g Feuchtleber; Glykogen nach *Pflüger* 10,4 g in 100 g Feuchtleber.

Danach ist also nur 14% des Glykogens hydrolysiert. Leider ist ein direkter Vergleich mit unseren Werten nicht mit Sicherheit möglich, da mit der Methode nach *Dische-Popper* auch polymere Zucker, die nicht den „Grad des Glykogens" erreichen, hydrolysiert werden und so einen höheren Zuckerwert abgeben könnten. Anderenfalls würde sich herausstellen, daß der Fall *van Gierke-Schönheimer* noch nicht einmal den Vergleich mit einem Neugeborenen aushält, sondern in seiner Fähigkeit, postmortal im unzerkleinerten Organ Glykogen abzubauen, noch hinter den 6 Monate alten Feten steht! Hier hört unser Wissen auf. Es fehlen nunmehr Versuche, die zeigen, ob bei schwach saurer Reaktion ein besserer Abbau des Glykogens stattfindet. Nur *Unshelm* versuchte dies in einem Verzuckerungsversuch von Stärkelösung, wie ihn *Euler, von Svanberg*[4] angegeben haben und *Holmbergh*[5] in gleicher Weise schon angewendet hat. In *diesem* Versuch fand *Unshelm* einen recht guten Stärkeabbau durch die glykogenotische Leber, der erheblich besser als vergleichsweise bei einem Rachitiker war. Bei Eisschranktemperatur war die Glykogenolyse im Organ aber recht gering! Es ist wohl erlaubt, sich über diese merkwürdigen Ergebnisse Vorstellungen zu machen, über deren Richtigkeit natürlich nur die weitere Forschung entscheiden kann.

[1] Beitr. chem. Physiol. **3**, 174 (1903).
[2] Arch. ges. Physiol. **1903**, 259.
[3] Beitr. chem. Physiol. **8**, 210 (1906).
[4] Z. physiol. Chem. **112**, 193 (1920—21).
[5] *Oppenheimer*, Fermentforsch. **3**, 896.

An anderer Stelle äußerten wir, daß eine endokrine Störung bei der Glykogenspeicherkrankheit wahrscheinlich ist.

Jedoch kann diese Annahme allein die Erscheinungen bei der Glykogenspeicherkrankheit nicht erklären. Es muß eine — vielleicht konstitutionell bedingte — besondere „Gewebsveranlagung" vorhanden sein. Eine solche Annahme wird bekanntlich bei den meisten derzeitig bekannten Krankheiten bei genauer Betrachtung notwendig (*J. Bauer*[1]). Es kann deshalb in dieser Erklärungsweise keine besondere Schwäche erblickt werden.

Wir legen hier die Frage vor: Wie kommt der Diastasemangel der Leber bei *van Gierke*scher Krankheit zustande, während doch im Harn aktive Diastase in großen Mengen ausgeschieden wird und die Glykogenolyse im Blute nach *Beumer* und *Loeschke*[2] wenigstens in vitro ungestört ist? Es soll der *Fall* ausgeschlossen werden, daß doch mehr Diastase in der erkrankten Leber vorhanden wäre als der Versuch anzeigt, was durch Ungunst des „Reaktionsmilieu" möglich wäre.

Es ist von vornherein nicht selbstverständlich, daß ein Gewebe größere Mengen eines bestimmten Fermentes enthält. Voraussetzung einer Anhäufung von Ferment ist, daß es im Gewebe „haften" kann. Wie man sich dieses Haften vorstellen will, ist eine zweite Frage, die von unserer Betrachtung ziemlich unberührt bleiben kann. Es mag nur an die Vorstellung über das Verbleiben der Farbstoffe im Gewebe (Speicherung) und ihr Durchdringungsvermögen (Permeabilität) für das Zellplasma erinnert werden. Nach *von Möllendorff*s Ansicht sind diese beiden Eigenschaften eines Stoffes keineswegs gleichgerichtet. Es kann also ein Stoff in die Zelle eindringen, ohne sich in merklichen Mengen dort anzuhäufen, d. h. dort „gespeichert zu werden". Die Speicherungsfähigkeit hängt sowohl von dem Stoff als von der Beschaffenheit des Zellplasmas ab. Für „Speicherung" mag man lieber „Verankerung" oder „Adsorption" sagen. Das ist bei unseren geringen Kenntnissen über diese Frage im Augenblick belanglos. — Wir können uns also nunmehr einen Protoplasmazustand u. a. auch in der Leberzelle vorstellen, der eine stärkere Anhäufung, ein „Haften" der Diastase nicht erlaubt. Andererseits wäre auch in Erwägung zu ziehen, ob diese Zellen nicht mehr die Fähigkeit haben, dieses Ferment selber zu bilden (*Plugliese* und *Domenichini*[3]). Im allgemeinen können das die meisten Zellen. Diese Frage von der vorigen experimentell abzugrenzen wird äußerst schwierig sein. — Auf weitere Zusammenhänge gehen wir an anderer Stelle ein.

[1] Konstitution und Disposition. Berlin 1921.
[2] München med. Wschr. **1933** (März).
[3] Arch. ital. de Biol. (Pisa) **47**, 1 (1907).

Es sollte hiermit nur gezeigt werden, daß es möglich ist, die anscheinend widersinnigen Befunde des Diastasemangels in der Leber und den Fermentgehalt von Blut und Urin[4] mit den Mitteln unseres heutigen Denkens zu verstehen. Auf diese Weise ordnen sich die Aufgaben für die nähere Forschung von selber.

Zusammenfassung.

1. Der postmortale Glykogenschwund in der Leber von menschlichen Neugeborenen und Feten verschiedenen Alters wurde unter denselben Bedingungen geprüft, die bei der Untersuchung solcher Organe von glykogenspeicherkranken Kindern durch *Schönheimer* und *Unshelm* vorlagen. Die Bedeutung des „Reaktionsmilieu" tritt dabei klar hervor. Im eigenen „Autolysesaft" der zerfallenden Leber eines Neugeborenen ist die Glykogenolyse auch bei 37° sehr gering. Das Glykogen des in destilliertem Wasser aufgeschwemmten Organbreies verschwindet 3mal langsamer als in einer Pufferlösung von optimaler H-Ionenkonzentration (p_H 6,9).

2. Daraus ergibt sich die Forderung, künftighin überhaupt erst einmal das Reaktionsmilieu und seine Änderung im Laufe des Versuches im autolysierenden Organ genauer festzustellen. Auf Angaben im Schrifttum wird hingewiesen.

3. Der Glykogenschwund in den angegebenen Organen wurde in einer besonderen Versuchsreihe unter sicher sterilen Bedingungen untersucht. Auch zugesetztes reines Glykogen wurde angegriffen. Bei einem 13 Wochen alten Feten wurde weniger als die Hälfte der absoluten Glykogenmenge abgebaut, die von dem Gewebe eines 18 Wochen alten Feten bewältigt wurde.

4. Als dritte Methode zum postmortalen Diastasenachweis wurde die indirekte Glykogenbestimmung (*Burghardt* und *Paffrath*) auf dem Wege der Gesamtkohlehydratbestimmung (*Dische-Popper*) verwendet. Die Zulässigkeit der Methode und ihrer Berechnung wurde geprüft und erörtert. Der Unterschied, der sich aus der direkt (nach *Pflüger*) bestimmten Glykogenmenge und der auf angegebene Weise indirekt bestimmten Methode ergibt, wird als Glykogenschwund vom Augenblick des Todes an bezeichnet und einer postmortalen Diastasetätigkeit im unangetasteten Organ zur Last gelegt.

5. Auf diese Weise wird der Beweis geführt, daß auch die fetale Leber der 15. Schwangerschaftswoche schon einen sicheren postmortalen Glykogenschwund bis zu 90% des indirekt ermittelten Ausgangswertes aufweist. Der Umsatz geht jedoch deutlich langsamer vor sich als bei älteren Feten und bei Neugeborenen, die noch nicht geatmet haben.

[4] *Beumer* u. *Loeschke*, München med. Wschr. **1933**.

Entsprechend dem geringeren Leberglykogengehalt der jüngeren Feten ist natürlich auch die in der Zeiteinheit bewältigte absolute Glykogenmenge um ein Mehrfaches geringer als bei älteren. Dies kommt bei Zusatz von reinem Glykogen besonders stark zum Ausdruck.

6. Diese Befunde an menschlichen Embryonallebern stehen in Übereinstimmung mit den neueren Feststellungen *Wertheimers* an Tierembryonen und Neugeborenen.

Für die liebenswürdige Überlassung des Materials sind wir Herrn Prof. *Nürnberger*, Halle, für die Überlassung von Glykogen Herrn Prof. *Thomas*, Leipzig, zu großem Dank verpflichtet.

Halle a. d. S., Univers.-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Greifswald. — Direktor: Prof. *de Rudder*.)

Über sequestrierende Pneumonien im Kindesalter.

(Metapneumonische Lungensequester.)

Von

C. Bennholdt-Thomsen.

Mit 1 Textabbildung.

(*Eingegangen am 18. Juli 1933.*)

L. F. Meyer mußte noch auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilk. in Hamburg rückblickend auf die letzten 3 Jahrzehnte feststellen, daß sich bis zum Jahre 1928 die Pädiatrie „auffallend wenig" mit der Pneumonie beschäftigt habe. Hier ist in den letzten Jahren eine starke Wandlung eingetreten. Das Interesse an den kindlichen Pneumonien ist seither — wie eine Reihe wichtiger Arbeiten (*Heim* und *Erös; Eiwin* und *Selditsch; Loeschcke; Wiskott; Grulee, Grifford* und *Mulherin; Strukow; Gundel; Lauche; Engel*) zeigen — ein besonders reges.

Zu einem Zeitpunkt, wo ganze Teile des großen Pneumonieproblemes (z. B. die Gruppe der postinfektiösen Pneumonien) noch der endgültigen Klärung warten, mag es überflüssig erscheinen, sich mit den *selteneren* Verlaufsformen kindlicher Lungenentzündungen zu beschäftigen. Wir glauben aber, daß wir trotz der noch bestehenden Schwierigkeiten in der Einordnung einzelner kindlicher Pneumoniegruppen zu einem einheitlichen Bilde ohne die Mosaikkasuistik vorerst nicht auskommen können[1]. Darum soll der Versuch unternommen werden, einen Sonderfall, nämlich die seltene Form der nekrotisierenden, sequestrierenden Pneumonie, in das Gesamtbild kindlicher Lungenentzündungen einzufügen.

Anlaß zu dieser Untersuchung gab uns ein merkwürdiger pathologisch-anatomischer Sektionsbefund bei einem Kinde, das Ende 1932 moribund in der Greifswalder Universitäts-Kinderklinik zur Aufnahme kam.

[1] Selbst ein auf dem Gebiete der kindlichen Lungenentzündungen so erfahrener Autor wie *Engel* bekennt noch im Frühjahr dieses Jahres: „Wir müssen daher von neuem in die Analyse des Einzelfalles ebensowohl eintreten, ebenso wie wir Vorkommen und Auftreten der Pneumonie von neuem studieren müssen."

In *unserem Falle* handelte es sich um ein 1jähriges (einziges) Kind gesunder Eltern (Vater 30, Mutter 28 Jahre alt). Die Geburt, die zur rechten Zeit ohne Beisein eines Arztes in Gegenwart der Hebamme erfolgte, war schwer und dauerte mehrere Stunden. Im Anschluß an die Geburt war das Kind kurze Zeit asphyktisch. Das Gewicht wurde nicht ermittelt. Die Länge betrug 47 cm. Kind wurde 3 Monate gestillt. Die weitere Ernährung war regelrecht. Mit 10 Monaten bekam Patientin gemischte Kost. Kind entwickelte sich kräftig. 1. Zahndurchbruch mit 9 Monaten. Bis auf geringe Hautausschläge, die während des Sommers an Wangen, Kopf- und Handrücken aufgetreten sein sollen, war Patientin immer gesund.

Die Wohnungsverhältnisse sind beengt (für Eltern und Kind 2 Zimmer). Anscheinend gute häusliche Pflege. Die Familienanamnese ist ohne Belang (keine Anhaltspunkte für Lues oder Tuberkulose).

Beginn der jetzigen Erkrankung: Aus voller Gesundheit heraus am 7. XI. 1932 mit Schnupfen, der 8 Tage dauerte und das subjektive Wohlbefinden nicht nennenswert beeinflußte. 11 Tage später (18. XI.) fiel der Mutter eine stark beschleunigte Kurzatmigkeit auf (der am 19. XI. hinzugezogene Arzt stellte eine Erkältung fest). Die Temperatur wurde erstmalig am 23. XI. gemessen, sie lag in den folgenden Tagen zwischen 39 und 40° (maximal 40,4). Während dieser Zeit erbrach das Kind wiederholt. Nennenswerter Husten bestand nicht, doch blieb die Kurzatmigkeit unverändert heftig. Der Appetit ließ nach. Wegen der seit längerem bestehenden Verstopfung gab der Arzt Rizinusöl. In den nächsten Tagen (vom 29. XI. bis 6. XII.) geringer Temperaturabfall (morgens um 38°, abends um 39°). Seit dem 7. XII. traten Durchfälle auf, die Kurzatmigkeit nahm zu (Kind mußte tagsüber viel getragen werden). Weiteres Absinken der Temperaturen.

Plötzlich am 13. XII. alarmierende Verschlechterung; heftige gehäufte Hustenanfälle ließen das Kind nicht mehr zur Ruhe kommen.

Wegen des jetzt äußerst bedrohlichen Zustandes wies der Arzt das Kind am 15. XII. 1932 in die Universitäts-Kinderklinik Greifswald ein. Während der Fahrt (etwa 40 km) mit dem Postauto verfiel das Kind rapide.

Bei der *Aufnahme* war die Atmung des Kindes kurz, angestrengt und stark beschleunigt; ausgesprochenes Nasenflügelatmen, hochgradige Cyanose. Der Blick war unruhig und ängstlich; zeitweilig kurzes Aufstöhnen mit abgehackten, harten, quälenden Hustenstößen. Schon auf die Entfernung hin war ein lautes Lungen- und Trachealrasseln hörbar. Der Puls war unregelmäßig und zeitweise kaum fühlbar; das Sensorium leicht getrübt (Pupillen reagierten nur träge auf Lichteinfall).

Lungenuntersuchung ergab über der rechten Lunge vorn abgeschwächtes Atmen, überlagert von lautem Trachealrasseln. Rechts hinten starke Abschwächung des Atemgeräusches und perkutorisch satte Dämpfung. Hinten über der linken Lunge paravertebral Bronchophonie und vereinzelte klingende Rasselgeräusche (in diesem Bereich normaler Klopfschall).

Die therapeutischen Maßnahmen (Cardiaca, Analeptica, Sauerstoffgaben, Hydrotherapie) erzielten nur eine vorübergehende Besserung. Schon am Abend desselben Tages war der Zustand des Kindes erneut äußerst bedrohlich. Starke Atemnot, Daniederliegen des Kreislaufes und die typischen Zeichen eines Lungenödemes ließen einen Aderlaß (Venaesectio) indiziert erscheinen. Nach einer Entnahme von 90 ccm Blut trat eine momentane wesentliche Besserung ein. Die am folgenden Tage (16. XII.) *vorgenommene Röntgenaufnahme* zeigte eine totale Verschattung der ganzen rechten Lunge mit starker Verdrängung des Mediastinums und Herzens nach links. Bei der *Pleurapunktion* wurden 60 ccm zäher, sofort im Glase gerinnender Eiter entleert. Mikroskopisch und *bakteriologisch*

im Punktat, laut Untersuchungsergebnis des Hygiene-Institutes der Universität Greifswald, *Pneumokokken!* (Aus äußeren Gründen war eine Typeneinteilung nicht möglich.)

Am 17. XII. Besserung des Allgemeinbefindens. Die Cyanose war geringer, infolgedessen konnte zeitweilig der Sauerstoff fortgelassen werden. Die Temperatur sank auf 38°, das Kind nahm wieder mehr Anteil an seiner Umgebung. Bei einer erneuten Punktion wurden dieses Mal 75 ccm Eiter abgelassen. Am 18. XII. 3. Punktion, bei der 170 ccm Pus entleert wurden (*die bakteriologische Untersuchung ergab genau wie das erste Mal nur „Pneumokokken"*). Nach dem Eingriff war Patientin sehr mitgenommen, so daß wiederum Sauerstoffgaben notwendig wurden[1]. In der Nacht vom 18. zum 19. XII. schlief das Kind ruhig, sah aber am nächsten Morgen (19. XII.) gegenüber dem Vortage deutlich verfallen aus. Die Hautfarbe hatte einen Stich ins Graue bekommen. Die Atmung war angestrengter, das Nasenflügeln hatte an Intensität zugenommen. Die Temperaturen erreichten jetzt maximal 38,5°. Trotz der Schwere des Krankheitsbildes war der *Puls* relativ gut[2].

Die Dämpfung über der rechten Lunge hatte sich in ihrem oberen Bezirk vollständig aufgehellt (fast sonorer Klopfschall!), nur in den tiefer liegenden unteren Partien war noch eine satte Dämpfung nachweisbar. Am 20. XII. morgens Besserung des Zustandes; Temperatur 37°. Die neuerliche *Röntgenaufnahme*

[1] Wir führten — unterstützt durch den physikalischen Perkussionsbefund — diese kollapsähnliche Schwäche der Patientin auf die — trotz aller technischer Vorsicht — plötzliche Entstehung eines *Pneumothoracis* zurück (diese Vermutung wurde später durch eine Röntgenaufnahme bestätigt). Es sei in diesem Zusammenhange die Frage nach dem *günstigsten Zeitpunkt einer Empyempunktion* kurz gestreift. Wird vorzeitig punktiert, so besteht, worauf *Wiskott* besonders hinweist, bei dem geringsten Unterdruck die Gefahr, daß der häufig mit der Pleuraoberfläche in Beziehung stehende Absceß einreißt. Die Folge ist ein Pyopneumothorax, der naturgemäß bei einem jungen Kinde die Prognose ungünstig beeinflußt. Darum soll man mit der Punktion eines einen Lungenabsceß begleitenden Empyems so lange warten, bis bestimmt damit gerechnet werden kann, daß die Stärke der Schwartenbildung ein Einreißen verhindert. Dieses war bei einem — wie in unserem Fall — seit 3 Wochen bestehenden Prozeß zu erwarten. Auch *Quincke* warnte schon 1896 wegen der Gefahr einer eventuellen Pleurainfektion davor, einen Lungenabsceß zu punktieren, bevor die Verwachsung beider Pleurablätter sicher bestehe. — Bei aller Vorsicht während der Punktion scheint ein Pyopneumothorax bei Säuglingen aber doch ein so häufiges Ereignis zu sein, daß *Frick* grundsätzlich empfiehlt, jeder Probepunktion eine Durchleuchtung anzuschließen. (Interessanterweise sah *Miller* unter den 2,2% Lungenabscessen seines riesigen Materiales nur ein einziges Mal einen Pyopneumothorax auf dem Sektionstisch.) Andererseits gehört der spontane Pyopneumothorax beim Säugling durchaus nicht zu den Seltenheiten (*Barthez* und *Rilliet; Chavignez; Neureutter; Steiner; von Hüttenbrenner; Egert* und *Eisler; Finkelstein; Eisler; Ross* und *Graham; Frick, Segers; Castro; Rodriguez* und *Noguès Lereboullet; Lelonge* und *Even; Ferru; Gardère* und *Savoye* u. a.) Die beiden letztgenannten Autoren beschreiben (1932) 61 Fälle.

[2] Wir führen die überraschend gute Pulsqualität — den gleichen Effekt konnten wir bei einer großen Anzahl unserer Säuglings- und Kleinkinderpneumonien im letzten halben Jahre immer wieder beobachten — auf das von *György* inaugurierte und neuerdings auch von *Burghard* empfohlene *Aldocit* zurück. (*György:* „Sehr eigentümlich mutet in den meisten Fällen von tödlich endenden Pneumonien an, daß der Puls, der Kreislauf noch kräftig blieb bei bereits stark geschädigter Atemtätigkeit.")

zeigte einen schmalen Empyemspiegel oberhalb des Zwerchfelles und einen ausgedehnten *Pneumothorax*. Die rechte Lunge hing zipfelig im Bereiche des rechten Oberlappens an der Brustwand, war im übrigen stark kollabiert. Ihr mediastinaler Anteil reichte mit seiner oberen Partie weit nach links hinüber. Der mit Luft angefüllte Pleuraraum zeigte schleierartige Wandbeläge. Im Zentrum des mit der Pleura costalis verbundenen Lungenanteiles fand sich — in Form eines 3blätterigen Kleeblattes — ein unregelmäßig begrenzter Aufhellungsbezirk. Mediastinum und Herz stark nach links verdrängt.

Am Abend dieses Tages trat erneut eine weitgehende Verschlechterung des Zustandes ein, so daß ununterbrochene Sauerstoffzufuhr nötig wurde. In der Nacht vom 20. zum 21. XII. sich steigernde Unruhe. Am folgenden Tage (21. XII.) war der Zustand äußerst bedrohlich. In der Nacht vom 21. zum 22. XII. morgens gegen 6 Uhr plötzlicher Kollaps und Exitus letalis.

Epikrise: Ein 1jähriges Kind, das sich bisher normal entwickelt hatte, immer gesund gewesen war, macht einen 8 Tage dauernden Infekt ohne nennenswerte Störung seines Allgemeinbefindens durch. Im Anschluß an diesen Katarrh treten plötzlich hohe Temperaturen auf und die typischen Zeichen einer Lungenentzündung. Die *Pneumonie* führt zu einem *parapneumonischen Empyem*. Nach der 3. Entlastungspunktion Auftreten eines *Pyopneumothorax*. Wenige Tage später (nach plötzlichem Abfall der Temperatur) Tod an Versagen des Herzens und Kreislaufes.

Klinische Diagnose.

Rechtsseitiges Empyem mit Pneumothorax und wahrscheinlichem Übergreifen des Prozesses auf das Perikard.

Anatomische Diagnose.

(Pathologisches Institut[1] der Univ. Greifswald, Direktor: Professor *Loeschcke*, Obduzent *Lange*, Sektionsprotokoll Nr. 356/32): *Nekrotisierende, sequestrierende Pneumonie des rechten Oberlappens*[2] *mit Perforation in die Pleurahöhle*, gleichzeitige Carnifikation des Mittel- und Unterlappens und Pyothorax (250 ccm zäher Eiter) mit starker Pleuraschwartenbildung auf der rechten Seite. Serös-fibrinöse, obliterierende Perikarditis, Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels.

Aus dem Sektionsprotokoll: „Die Pleurahöhle wurde durch Zwischenrippenschnitt unter Wasser eröffnet. Es quoll keine Luft hervor. Der Raum ist restlos

[1] Herrn Prof. *Loeschcke* bin ich für die liebenswürdige Überlassung des Obduktionsprotokolles und der anatomischen Präparate sowie für wertvolle Anregung zu besonderem Dank verpflichtet.

[2] Wie *Engel* angibt und *Ayrer* für das Münchener Material bestätigen konnte — dagegen scheinen die Zahlen von *Eiwin* und *Selditsch* zu sprechen, die unter 280 Pneumonien (0—2jähriger Kinder) nur 43mal den Prozeß in einem Oberlappen (davon freilich 37mal im rechten) lokalisiert fanden —, wird, je jünger das Kind ist, je häufiger der rechte Oberlappen ergriffen. Doch ist nach *Wiskotts* Erfahrungen auch das Befallensein des linken Oberlappens von lobären Entzündungen nicht so selten.

von Eiter erfüllt. Aus der Pleurahöhle lassen sich 250 ccm dickflüssiger, grüngelblicher, nicht übelriechender Eiter herausschöpfen. Das Mediastinum ist stark nach links verdrängt. Die Lunge ist vollständig kollabiert. Pleura costalis und pulmonalis sind schwielig verdickt und mit schmierigen Fibrinflocken und Eiter bedeckt. Es besteht eine schwielige Verwachsung der Lunge mit der vorderen, seitlichen und eine breitere mit der hinteren Thoraxwand. Im dorso-lateralen Bronchusgebiet *liegt in einer Höhle ein fast bis zum Hilus reichender, vollkommen freier und leicht herauszunehmender, etwa kastaniengroßer, nekrotisch brüchiger Lungensequester mit unregelmäßigen Rändern und Flächen* (s. Abb. 1). Die Kommunikationsstelle des Pleuraraumes mit der Außenluft befand sich im Oberlappen im Bereiche des Sequesters, denn als man in den Bronchus Wasser einströmen ließ, floß letzteres aus der Wand der Sequesterhöhle wieder hervor. Mittel- und Unterlappen sind von zähfester Konsistenz und zeigen auf der Schnittfläche hell-

Abb. 1. (Präparate durch Aufbewahrung in Formalin stark geschrumpft.) Rechts der Sequester, links die Höhlenbildung im Bereiche der rechten Lunge (s. Text).

rote Färbung und fleischiges Aussehen. *Linke Lunge* ist gut kollabiert, keine Pleuraadhäsion. Pleura pulmonalis glatt und glänzend. Lungenoberfläche graurötlich, in den Randpartien etwas heller. In den Randpartien beim Anfassen Knistern. Die hilusnahen Partien sowohl des Unter- wie Oberlappens fühlen sich ziemlich zähfest an, zeigen etwas dunklere Färbung, erscheinen atelektatisch. (Linke Lunge nicht seziert.)

„Im *Herzbeutel* etwa 10 ccm Fibrinflocken und Fäden enthaltende Flüssigkeit. Epi- und Perikard sind zum größten Teil miteinander verbacken, nur vorn oben ist noch ein mäßig großer Raum. Auf den Herzbeutelblättern dicke Fibrinflocken aufgelagert. Muskel feucht und rot. Im Herzen Cruor. Der rechte Ventrikel ist etwas erweitert, die Wand leicht verstärkt, Trabekel abgeflacht. Das Septum interventriculare wölbt sich etwas in den linken Ventrikel vor. Endokard und Klappenapparat o. B. Coronarien o. B.“

Mikroskopischer Befund. Schnitt aus dem Sequester: „Innerhalb des Sequesters läßt sich die Lungenstruktur zum großen Teil, besonders in den zentralen Abschnitten, gut erkennen. Die Alveolen sind mit Leukocyten, die starke Zerfallsformen aufweisen, und Ödemflüssigkeit angefüllt. Der Fibringehalt dieser Flüssigkeit ist

ein wechselnder, im ganzen spärlicher. Nur einzelne Abschnitte enthalten ein dichtes Filzwerk von zarten Fäden. Daneben enthalten die Alveolen *in großen Mengen Gram-positive Kokken.* Größere Abschnitte, besonders der Peripherie, zeigen einen vollkommenen Schwund der Lungenstruktur und bestehen aus von degenerierten Leukocyten durchsetztem nekrotischem Material. Inmitten des Sequesters findet sich ein größeres *thrombosiertes Gefäß.* Die *Bakterien* zeigen eine auffallende Größenschwankung und stellen Diplokokken von meist lanzettförmiger Kontur dar. Sie sind ziemlich gleichmäßig über alle Abschnitte verteilt und liegen größtenteils extracellulär."

Schnitt aus dem rechten Unterlappen: Im Unterlappen vollkommen kollabierte, spaltförmige Alveolen und stark verbreiterte Alveolarsepten. Auch die meisten Bronchien sind kollabiert und enthalten nur wenig Schleim und einzelne Leukocyten.

Im Bronchialinhalt vereinzelte phagocytierte Diplokokken. Nirgends entzündliche Prozesse und keine Bakterien im kollabierten Lungengewebe. Pleura ist stark verdickt und mit einem breiten Fibrinbelag überzogen. Innerhalb des bindegewebigen Anteils, vorwiegend perivasculär angeordnet, und in größeren Mengen unter der Fibrinschicht finden sich polymorphkernige Leukocyten mit vereinzelten Eosinophilen."

Schnitt aus dem Herzen: „Die Muskelfasern sind durch Flüssigkeitsansammlung in den feinsten Interstitien leicht auseinandergetrieben. An den Fasern selbst kein krankhafter Befund. Das von Leukocyten durchsetzte Perikard ist mit einer breiten Schicht scholligen und grobfädigen Fibrins überzogen."

Beobachtungen derartiger Sequesterbildung sind in der Literatur sehr selten. Auf einen zweiten Fall, der von *Kühn* (aus der Medizinischen Klinik Rostock) vor 30 Jahren (1903) beschrieben wurde, sei ebenfalls genauer eingegangen:

Es handelte sich um ein $5^1/_2$jähriges Kind, daß 3 Wochen vor der Klinikaufnahme Ende April 1902 mit heftigem Fieber, Ausschlag und Husten erkrankte, am 17. V. in die Rostocker Med. Klinik gebracht wurde und dort am 9. VI., nachdem das Fieber am 2. VI. kritisch abgefallen war, ad exitum kam. Der Tod erfolgte „unter den Zeichen allgemeiner Entkräftung".

Anatomische Diagnose: „Hypertrophie des rechten Ventrikels, starke Dilatation des linken. Starke Verwachsung des linken Oberlappens. Höhle mit Sequester aus hepatisiertem Lungengewebe in der oberen Hälfte des linken Oberlappens. Vereinzelte hepatisierte Lobuli im rechten Oberlappen."

Aus dem *Sektionsprotokoll* sei folgendes hervorgehoben: „Bei der Herausnahme der linken Lunge ist eine Höhle eingerissen, die der oberen Hälfte angehört. In ihr liegt *ein Sequester, der noch das Aussehen von hepatisiertem Lungengewebe* hat. Die Oberfläche des Sequesters ist teils glatt, teils mit Einsenkungen versehen. Seine Konsistenz ist elastisch. Die Länge beträgt 3 cm, die Dicke 1 cm. In die Höhle hinein ragen kleine Höcker von derselben Beschaffenheit. Die Höhle verläuft von der Spitze bis zur Basis des Oberlappens. Die Höhle ist mit glatter, roter Wand ausgekleidet, sie führt in den Bronchus hinein.

Die Wand der Höhle ist glatt, wird oben von der Pleura, unten von Lungengewebe gebildet. Knötchen und Verkäsungen sind nicht vorhanden." (Eine mikroskopische Untersuchung wurde nicht vorgenommen.)

Weiterhin gehört in diese Gruppe der sequestrierenden Pneumonien im Kindesalter ein von *Muralt* 1882 beschriebener Fall:

Es handelte sich um ein 2jähriges Mädchen. 3 Wochen nach Beginn einer „Pleuropneumonie" rechts Perforation des Empyems. Während einer „Aspiration entleerte sich fötider Eiter". Die bald angeschlossene Operation förderte neben zahlreichen schwartigen Fetzen ein „*lederartiges*, 4 cm langes und 3 cm breites *Stück Lungengewebe* zutage". (Interessanterweise kam dieser Fall später völlig zur Ausheilung.)

Dann fand *Henoch* 1899, was ihn, wie er selbst sagte, bei der Sektion eines an schwerem Ileotyphus verstorbenen 12jähr. Mädchens[1] sehr überraschte:

Die ganze linke Lunge fast von oben bis unten hepatisiert und mitten darin an der unteren Grenze des Oberlappens 2 inselförmige, bohnen- bzw. nußgroße, *sequestrierte* Herde[2].

Ob diese Sequesterbildung unbedingt nur als Folge einer Lungenentzündung aufzufassen ist, wird sich retrospektiv nicht restlos klären lassen. Immerhin scheint es sich unserer Ansicht nach höchstwahrscheinlich um eine echte Sequestrierung im Anschluß an eine Lobärpneumonie gehandelt zu haben (Continua, ausgedehnte Hepatisation der linken Lunge!), und zwar um die sog. typhoide Form einer Lungenentzündung[3].

Als letzter Fall gehört in die Rubrik der sequestrierenden Pneumonien die von *Loeschcke* 1931 (anläßlich seiner Untersuchungen über die croupösen Pneumonien) erwähnte Beobachtung „*einer reinen aputriden, anämischen Nekrose*", eines größeren pneumonischen Bezirkes in der Lunge eines Kindes, die wohl, *unabhängig von jeder Mischinfektion*, auf dem Boden von *Zirkulationsstörungen* seiner Ansicht nach entstanden war. Hiermit scheinen die Fälle von reiner Sequesterbildung im Verlaufe einer Lungenentzündung im Kindesalter (wie wir sie auf Tab. 1 zusammengestellt haben) in der pädiatrischen Literatur erschöpft.

Die auch beim Erwachsenen seltene Sequesterbildung im Anschluß an eine croupöse Pneumonie jenseits des Kindesalters haben wir, um einen vergleichenden Anhaltspunkt zu gewinnen, ebenfalls auf einer Tabelle zusammengestellt (Tab. 2).

---

[1] „Dessen hohe Fiebertemperatur durch kein antipyretisches Verfahren herunterzubringen war, vielmehr bis zuletzt einen kontinuierlichen Typus von 40° und darüber bot."

[2] Es war also in 2 Fällen der Sequester im rechten (bei den 1- und 2jährigen) und in 2 Fällen (bei den 5- und 12jährigen) im linken Oberlappen lokalisiert.

[3] Es sei noch erwähnt, daß *Hutinel* 8mal einen sogenannten „Pneumotyphus" beobachtete. In einem seiner Fälle wurden im Blut gleichzeitig Pneumokokken *und* Typhusbacillen nachgewiesen.

Tabelle 1. „Echte" sequestrierende Pneumonie im Kindesalter (im engeren Sinne).

Autor und Jahr	Alter und Geschlecht des Kindes	Pathologisch-anatomischer Befund	Vorausgegangene Erkrankungen
v. Muralt 1882	2 Jahre ♀	Bei der Operation (neben zahlreichen schwartigen Fetzen) lederartiges, 4 cm langes und 3 cm breites Stück Lungengewebe.	3 Wochen nach Beginn einer rechtsseit. Pleuropneumonie Perforation des Empyems durch die Lunge. Rasche Bildung eines Pyopneumothorax.
Henoch 1899	12 Jahre ♀	Die ganze linke Lunge fast von oben bis unten hepatisiert und mitten darin an der unteren Grenze des Oberlappens zwei inselförmige, bohnengroße, nußgroße sequestrierte Herde.	Ileotyphus (Pneumonie)
Kühn 1903	$5^1/_2$ Jahre ♂	Bei der Herausnahme der l. Lunge ist eine Höhle eingerissen, die der oberen Hälfte angehört. In ihr liegt ein Sequester, der noch das Aussehen von hepatisiertem Lungengewebe hat. Die Oberfläche des Sequesters ist teils glatt, teils mit Einsenkungen versehen, seine Konsistenz ist elastisch. Die Länge beträgt 3 cm, die Dicke 1 cm. In die Höhle hinein ragen kleine Höcker von derselben Beschaffenheit. Die Höhle verläuft von der Spitze bis zur Basis des Oberlappens. Die Höhle ist mit glatter roter Wand ausgekleidet; sie führt in den Bronchus hinein. Die Wand der Höhle ist glatt, wird oben von der Pleura, unten von Lungengewebe gebildet.	Pneumonie des r. Unterlappens und später auch des l. Oberlappens
Loeschcke 1931	?	Ein größerer Lungenbezirk weist „aputride anämische Nekrose" auf.	Pneumonie
Eigene Beobachtung 1932	1 Jahr ♀	Im dorso-lateralen Bronchusgebiet liegt in einer Höhle ein fast bis zum Hilus reichender, vollkommen freier und leicht herauszunehmender, etwa kastaniengroßer, nekrotisch brüchiger Lungensequester mit unregelmäßigen Rändern und Flächen.	Pneumonie mit Pyopneumothorax

Tabelle 2. Beschriebene „echte" Lungensequester im engeren Sinne jenseits des Kindesalters.

Autor und Jahr	Alter und Geschlecht d. Patient.	Pathologisch-anatomischer Befund (Lokalisation)	Vorausgegangene Erkrankungen
		a) Im Anschluß an eine Lobärpneumonie.	
Lebert 1857	53 Jahre ♀	Sequester (hühnereigroß) (l. O.-L.)	Fibrinöse Pneumonie
Robert (nach *Grisolle*) 1864	?	Flottierendes Stück Lungengewebe (?)	Fibrinöse Pneumonie
Guineau de Mussy (nach *Grisolle*) 1864	Alte Frau	Lungenstück durch zylindrische Stränge mit der Umgebung verbunden (l. O.-L.)	Fibrinöse Pneumonie
Ebhardt 1883	65 Jahre ♂	Sequester (völlig) (r. O.-L.)	Fibrinöse Pneumonie
Kernig (nach *Brinkmann*) 1883	68 Jahre ♀	Losgelöster Sequester. 2 Zoll Länge, 2 Zoll Breite, $^1/_2$ Zoll Dicke (l. U.-L.)	Fibrinöse Pneumonie
F. Krause 1895	33 Jahre ♂	Hühnereigroßer Lungensequester (?)	Fibrinöse Pneumonie
Brinkman 1897	46 Jahre ♂	Sequester 17 cm lang, 12 cm breit, 3,5 cm dick (r. L.)	Fibrinöse Pneumonie
Aufrecht 1899	?	Reine Nekrose des Lungengewebes (?)	Metapneumonisches Empyem
Weichselbaum (n. *Büdinger*) 1904	27 Jahre ♂	Walnußgroßer Sequester in Eiterhöhle am Bronchus haftend (l. U.-L.)	—
Rosenthal 1907	49 Jahre ♂	Sequester 10 cm lang, 5 cm breit, 5 cm dick und kleinere Fetzen (l. U.-L.)	Fibrinöse Pneumonie
Apelt 1908	30 Jahre ♂	Große, mit schleimig-hämorrhagischen Eitermassen und kleinen Lungensequestern gefüllte Höhle (l. U.-L.)	Pneumonie
Külbs 1913	69 Jahre ♂	Lungensequester bei Absceß durch Operation (?)	Pneumonie
		b) Im Anschluß an Lungenaffektionen anderer Ätiologie.	
Büdinger 1904	40 Jahre ♂	Bei der Operation entfernter mannsfaustgroßer Sequester (r. M.-L.)	Kornährenaspiration
Apelt 1908	51 Jahre ♂	Gangraena pulmonis mit fast faustgroß. Sequester (l. U.-L.)	Bronchitis chron. Bronchiektasen
Külbs 1913	28 Jahre ♀	Apfelgroßer Lungensequester, 4 Monate später Entfernung eines 2. Lungensequesters (operativ)	Absceß nach Aspirationspneumonie nach Eklampsie
Külbs 1913	?	Großer Sequester	Gangrän nach Aspirationspneumonie im Anschluß an Operation (Ovarialcystom)
Külbs 1913	54 Jahre ♂	Sequester (operativ)	Lungenabsceß nach Bronchiektasen

Faßt man dagegen den Begriff „Sequester" weiter, sieht man also ganz allgemein Loslösungen von Lungengewebe aus dem Zellverbande ebenfalls als *Sequesterbildungen*, wenn auch *im weiteren Sinne*, an, so können die folgenden Fälle der nächsten Tabelle mit einem gewissen Recht kurz angeführt werden.

Klinisch sind diese pathologisch-anatomisch anderen Typen von Sequestrierungen nicht abzutrennen, daher haben wir diese gangränösen, nekrotischen, eiterigzerfallenen Loslösungen von Lungenpartien angefügt, weil eben eine eindeutige Scheidung zwischen Gangrän und Absceß bis zu einem gewissen Grade nicht durchführbar ist (*Külbs, Kissling, Lenhartz, Staehelin, Serio*).

Absceß: Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern gehört der *Ausgang einer croupösen Pneumonie in einen Lungenabsceß zu den Seltenheiten* (*Staehelin*). *Norris* und *Farley* beobachteten bei ihrem großen Material in 0,6%, *Miller* unter 14411 Kindern, die mit der Haupttodesursache Lungenentzündung zur Sektion

Tabelle 3. Beschriebene „unechte" Lungensequestrierungen im weiteren Sinne im Kindesalter.

Autor und Jahr	Alter und Geschlecht des Kindes	Pathologisch-anatomischer Befund (Lokalisation)	Vorausgegangene Erkrankungen
		a) Im Anschluß an eine primäre Lungenentzündung.	
v. Hüttenbrenner 1872	4 Jahre ♂	„Höhle mit Gas und Jauche erfüllt, in der sich bis über eigroße, luftleere, grünliche, mißfarbige usw. Lungenpartikel befinden" (Pyopneumothorax) (l. U.-L.)	Pneumonie
Day 1885	10 Jahre ♀	Fast die ganze rechte Lunge erweicht und zerreißlich mit losgelöstem Lungengewebsstück (r. L.)	Akute Pleurapneumonie
Abelmann 1894	4 Jahre ♂	Mit Blutgerinnsel und Zerfallsmassen ausgefüllte Höhle (r. O.-L.)	Grippöse Erkrankung (Pneumonie?)
Tłok 1904	2 Jahre ♀	Nekrosen (r. U.-L. und l. U.-L.)	Fibrinöse Pneumonie
Otten 1909	$2^1/_4$ Jahr ?	Nekrotische Fetzen (r. O.-L.)	Croupöse Pneumonie
Otten 1909	1 Jahr ♂	„Zerfallene Wandungen" (r. U.-L.)	Croupöse Pneumonie
Stransky 1929	3 Jahre ♂	Nekrotische Bröckel (r. U.-L.)	Croupöse Pneumonie
Stransky 1930	3 Jahre ♀	Eiter „mit nekrotischen Bröckeln" (3 L.)	Schwere Pneumonie
Gleich Morris 1932	4 Jahre ♀	Aputrid pulmonary necrosis (nur röntgenologisch festgestellt)	Als Komplikation einer Lungenentzündung

Tabelle 3 (Fortsetzung).

Autor und Jahr	Alter und Geschlecht des Kindes	Pathologisch-anatomischer Befund (Lokalisation)	Vorausgegangene Erkrankungen
b) Als sekundäre Lungenkomplikationen einer primär nicht pneumonischen Erkrankung.			
Löschner 1860	$4^1/_2$ Jahre ♀	Haselnußgroße Stelle: „morsche Gewebsfetzen und schmutzig-graubraune Pulpa". (r. U.-L.)	Scarlatina-Pleuritis
v. Langenbeck 1861	9 Mon. ♂	Zusammenhängende morsche, fetzige, graugrünliche Masse nekrotischen Lungengewebes ganz frei von Eiter umspült. 1 Strang. (r. U.-L.)	Thrombose des Sinus longitudinalis sup.
v. Hüttenbrenner 1872	7 Jahre ♂	Der Mittel- und Unterlappen ist in seiner ganzen Ausdehnung zu einer grünlich, mißfarbigen „gestrickten", eine Menge übelriechender Jauche enthaltender, zunderartigen Pulpa zerfallen. (Pyopneumothorax) (r. M.- u. U.-L.)	Abgelaufener Typhus Pneumonische Infiltration
Steffen 1901	5 Jahre ♀	Walnußgroße Höhle „mit mißfarbigem nekrotischem, übelriechendem Lungengewebe gefüllt". (l. U.-L.)	Rachen- und Nasendiphtherie
Steffen 1901	4 Jahre ♂	Graue nekrotische, äußerst stinkende Massen. (l. O.-L.)	Abgelaufene Diphtherie
c) Im Anschluß eine an primäre Lungenentzündung jenseits des Kindesalters.			
Traube 1881	?	„Das ganze hepatisierte Lungenstück nekrotisiert und gleichzeitig eine circumscripte Nekrose der Pleura mit reichlich. hämorrhagischem Erguß in den Pleurasack."	?
Zenker 1892	50 Jahre ♂	Eiterige Gewebseinschmelzung und Abscedierung. (r. U.-L.)	Influenzapneumonie (bakt. und histol. nur Pneumokokken)
F. Krause 1895	36 Jahre ♂	Abgestoßene Fetzen und Lungensequester.	—
Kirch 1917	49 Jahre ♂	Eitrige Schmelzung des Gewebes und Abscedierung (l. U.- und O.-L.)	Croupöse Pneumonie. (Im Eiter nur Pneumokokken)

kamen, in 2,2% Abceßbildungen. Daß diese Neigung zur Einschmelzung im Kindesalter speziell im Säuglingsalter anscheinend nicht häufiger beobachtet wird, geht auch daraus hervor, daß in jedem Jahre die Mitteilung einer Kasuistik einzelner Fälle den jeweiligen Autoren erwähnenswert erscheint. (*Baron, Guinon, Schminke, Pozzato, Wessler* und *Schwarz, Puig, Gènévrier* und *Robin, Balboni,*

Gerardo und *Churchill, Graham, Ewerts, Fabres* und *Petro*[1], *Greuet, Isaac, Georges* et *Mézard, Gleich* und *Morris, Hutinel, Jean, Raoul Kowilsky* et *Étienne Nicolas.*) Besonders hervorgehoben sei ein von *Guinon* 1911 beschriebener Lungenabsceß bei einem $4^1/_2$jährigen Kinde, bei dem sich bakteriologisch nur Pneumokokken im Absceßeiter fanden. In der Diskussion zur Demonstration machte *Richardière* auf das Fehlen einer Absceßmembran aufmerksam und schlug den Namen „graue suppurative Hepatisation" vor. Auf *diese reinen Pneumokokkenabscesse nach croupösen Pneumonien* haben besonders *Zenker* und *Kirch* als *exquisite Seltenheit* hingewiesen. Wir betonen dieses ausdrücklich, weil auch in unserem Falle im Eiter, wie schon erwähnt, nur Pneumokokken ohne jede Mischinfektion gefunden wurden.

Gangrän: Meistens handelt es sich bei der Gangrän um *andere Mikroorganismen. Krankheitsbild* und *pathologisch-anatomische Befunde* sind wohl allgemein *schwerer* als beim Absceß (*Staehelin*). Die Kasuistik ist seit Jahren eine kontinuierliche. (*Barthez* und *Rilliet, Löschner, Henoch, Henning, Bednar, Weber, Vogel, Langenbeck, Miller, Steiner* und *Neureutter, von Hüttenbrenner, Day, Abelmann, Steffen, Baginsky, Külbs, Rodriguez, Baumritter, Norris* und *Farley, Staehelin* u. a.) Die *croupöse Pneumonie* wird genau wie beim Absceß nur *selten als Ausgangspunkt des Gangräns* beschuldigt. *Külbs* fand unter 41 Fällen von Gangrän bzw. putridem Absceß 4mal die akute Lobärpneumonie, *Fränkel*[2] in 0,4% seines Materiales (Prozentsatz der Influenzapneumonie 7,5) als Ausgangspunkt. Eine Ausnahme macht *Kissling*, der bei einem Material von 120 Fällen die genuine Pneumonie an 2. Stelle unter den Ursachen des Gangrän nennt. Unter seinen Patienten befanden sich nur 7 Kinder. *Miller* sah bei 400 leichten Pneumoniefällen im Kindesalter nur ein einziges Mal ein Gangrän auftreten.

Diese letztgenannten, nur aus klinischen Gründen angeführten Vorkommnisse interessieren hier nicht weiter, sondern nur — worauf noch einmal hingewiesen sei — *die Sequesterbildungen im engeren Sinne*, die sich während einer croupösen Pneumonie entwickeln („*metapneumonische Sequester*"). Sieht man von den Fällen der Tab. 2b mit Sequestrierung aus ursprünglich nicht primär pneumonischer äußerer Ursache ab, so wird in der Mehrzahl der Fälle als vorausgehende Erkrankung vorwiegend die croupöse Pneumonie (sowohl bei *Erwachsenen* als auch bei *Kindern*) angegeben. Es ist jetzt die Frage zu beantworten, ob der von uns beobachtete Fall zu dieser typischen Form einer Lungenentzündung zu rechnen ist.

Wir glauben, daß es sich, sowohl dem klinischen Verlauf als auch dem pathologisch-anatomischen Befunde nach, um ein der genannten Pneumonieform nahestehendes Bild gehandelt habe. Der ganze Symptomenkomplex paßt am ehesten zu der Gruppe von Lungenentzündungen im Kindesalter, die *Wiskott* die *lobäre bzw. teillobäre Übergangsform* genannt hat.

[1] *Fabres* und *Petro* (die 4 Lungenabscesse nach Bronchopneumonien beobachteten) meinen freilich (1931), daß der Lungenabsceß im Kindesalter doch nicht so selten ist, wie durchschnittlich vermutet wird.

[2] *Fränkel* (neben *Kokawa, Moisejew, Stühlern, Kaufmann, Apelt* u. a.) betont, daß besonders der Bacillus „Friedländer" die Neigung zu eiteriger Einschmelzung des Lungengewebes mit Sequesterbildung habe.

Für *diese „reiferen" Lungenentzündungen* hebt *Wiskott* 6 gemeinschaftliche Eigenheiten hervor:

1. Die nachweisbare *Abwehrreaktion* ist auf „Schlachtfelder-Foci" beschränkt. (In unserem Falle ist der Fokus der sequestrierende Lungenherd.)

2. Die Form einer Fieberbewegung, die an einen Abwehrmodus im Sinne einer „spezifischen Antigen-Antikörperreaktion" denken läßt. (In unserem Falle nicht sehr ausgesprochen.)

3. Als *Erreger* nahezu ausschließlich *Pneumokokken*, die, wie auch in unserem Falle, als „echte Parasiten" anzusehen sind (vgl. mikroskopischen Befund: die Alveolen enthalten in großen Mengen Gram-positive Kokken). Die Entzündung steht nach *Wiskott* also unter unmittelbarster Wirkung des Erregers. (Die Häufung von Bakterien gehört nach *Loeschcke* zu den Kriterien einer Lobärpneumonie.)

4. Die relativ typische, wenn auch meist verlängerte Fieberperiode (vgl. Anamnese unseres Falles), endlich das Rezidivieren. Alle diese Faktoren deuten auf eine *Alterseigenart in der immunologischen Abwehr* hin, die nach *Wiskott* auszudrücken scheint, daß es dem kindlichen Organismus noch schwer fällt, einen dauerhaften Status der Unempfindlichkeit gegenüber bestimmten Giften zu erreichen.

5. Das auch *pathologisch-anatomisch* als „Übergangsform" imponierende Bild (vgl. unseren mikroskopischen Befund, der sich zum Teil mit dem von *Wiskott* beschriebenen deckt).

6. Die Häufigkeit einer „vorbereitenden Erkrankung". Solche Krankheiten infektiöser Art sind z. B. Grippen, nicht selten auch einfache Pneumonien, endlich die spezifischen Infektionskrankheiten des Kindesalters. (Beginn in unserem Falle mit banalem Schnupfen.)

Die *echte*, fibrinöse, lobäre, fokale im eigentlichen Sinne (*Wiskott*), unizentrische (*Lauche*), croupös-cyclische (*Engel*), Herd-(*Nikolaew*)-Pneumonie ist nach Ansicht vieler Autoren in ihrer *Häufigkeit im Säuglingsalter begrenzt*[1]. Als Beläge seien einige Zahlen angegeben: So sah *Otten* unter 250 croupösen Pneumonien nur ganz vereinzelte im 1. Lebensjahr. Unter 200 Fällen von Säuglingspneumonien beobachtete *L. F. Meyer* nur eine als croupös imponierende Erkrankung. Beim Durchsehen der Journale der Münchener Kinderklinik, die sich über einen Zeitraum von 25 Jahren erstreckten, konnte *Wiskott keinen pathologisch-anatomisch gesicherten Fall von croupöser Pneumonie* im Säuglingsalter eruieren[2]. Hieraus könnte, seiner Ansicht, auf eine geradezu unglaubliche Benignität geschlossen werden. (Schon 1909 gibt *Salge* der „fast ausnahmslos" günstigen Prognose dieser Form im Kindesalter die Schuld, daß „die wenigsten Fälle zur Sektion kommen".) Tatsächlich wird eine beachtliche Gutartigkeit dieser Form von Lungenentzündung immer wieder festgestellt. Auch die neuesten Untersucher eines großen Materiales, *Eiwin* und *Selditsch*, sahen unter 280 Fällen nur 2mal eine croupöse Säuglingspneumonie.

Unlängst [Klin. Wschr. **1** (1933)] nimmt *Engel* sehr energisch gegen die „Lehrmeinung" einer zunehmenden Häufigkeit der croupösen Pneumonie parallel dem

[1] *Barthez* und *Rilliet, Baginsky, Ziemssen, Heimann, Finkelstein, Meyer, Lauche, Wiskott, Eiwin* und *Selditsch, Goebel, Gundel, Stork* u. a.

[2] Sehr interessant ist die Beobachtung *Heubners*, der bei einem $^3/_4$ Jahre alten Kinde neben einer katarrhalischen rechtsseitigen Oberlappenpneumonie gleichzeitig eine ganz derbe und feste Infiltration des linken Unterlappens beobachtete. (Zitiert nach *Wiskott*). Ein ähnlicher Fall wird von *Thürlings* beschrieben: Helmut H., (Altersangabe fehlt), gestorben in der Freiburger Kinderklinik (1912). Sektionsprotokoll des dortigen Pathologischen Institutes: „Fibrinös-eiterige Perikarditis. Konfluierende Bronchopneumonien des rechten Oberlappens; *lobäre Pneumonie* des rechten Mittel- und Unterlappens, fibrinös-eiterige Pleuritis" usw.

zunehmenden Alter der Patienten Stellung. *Engel* kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß spätestens vom 5. Lebensmonat ab, „in jeder Hinsicht wohl charakterisierte Pneumonien" vorkommen, die alle Charaktere der croupös-cyclischen Lungenentzündung aufweisen. Aus seiner *Altersverteilungskurve* geht hervor, daß das *Maximum dieser Form der Lungenentzündung* schon *im 2. Lebensjahr* erreicht wird. Mit anderen Worten: Es ist die Frage der Altersverteilung der croupösen Pneumonie im Kindesalter — da Statistik gegen Statistik steht — noch nicht endgültig entschieden[1].

Welche *Vorstellungen über die Pathogenese* der Sequester lassen sich nun aber aus der Tatsache, *daß gerade die croupöse Pneumonie zur Sequestrierung führt*, gewinnen?

Pathogenese.

Wenn man sich über den Entstehungsmechanismus einer echten Sequesterbildung im engeren Sinne (der aputriden Nekrose bzw. des „metapneumonischen Sequesters") klar werden will, so müssen alle Fälle, die nicht eindeutig in diese Gruppe hineingehören, beiseite gelassen werden[2]. Es ist nämlich ein *Trennungsstrich* zu ziehen, erstens gegenüber der *Pneumomalacie* (*Rosenthal, Lauche*), bei der es sich um eine reine Erweichung handelt, zweitens gegenüber der *Pneumonia dissecans* (*Rindfleisch, Rosenthal, Orth, Büdinger, Lauche, Kaufmann* u. a.) oder, wie sie *Buhl* nennt, *Pneumonia interlobularis purulenta*. Bei dieser Form verläuft die eiterige Einschmelzung entlang den bindegewebigen Septen und führt von hier aus zur Loslösung kleinerer Lungenteile.

Bei der *„echten" sequestrierenden Pneumonie* (im engeren Sinne) ist die *Eiterung* nur die *sekundäre Erscheinung* der Demarkation (*Rosenthal, Ebhard, Tłok*). Wie es zur Sequesterbildung kommt, kann man sich etwa folgendermaßen vorstellen: Die Aspiration[3] hochvirulenter Kokken, die zunächst irgendwo in der Lunge einen primären Herd bilden (*Lauche*), führt zu einer *hochgradigen Hepatisation*, die ihrerseits auf dem Wege der *Volumenzunahme* und *mechanischen Kompression* eine anfänglich nur geringe, später immer stärker werdende *Zirku-*

[1] Es seien hier einige *vor 20 und mehr Jahren* vertretene Ansichten, die sich mit den heutigen *Engels* völlig decken, wiedergegeben. Nach *Heubner* kommt diese Form auch schon bei Säuglingen vor. *Feer:* im *Pfaundler-Schloßmann* (1910): Das Kindesalter ist geradezu von der croupösen Pneumonie bevorzugt. Die früher verbreitete Anschauung, daß jüngere Kinder nicht davon befallen würden, ist „durchaus falsch". *Strümpell* (1909): „Doch wäre es ein Irrtum anzunehmen, daß croupöse Lungenentzündung in den ersten Lebensjahren nicht vorkommt." (So auch *d'Espine* 1912 und *Piromeau* 1913.)

[2] Zu den nicht streng einzugliedernden Fällen sind zum größten Teil die auf Tab. 3 erwähnten zu rechnen.

[3] Auch *Lochow* u. *Strukow* betonen neuerdings mit besonderem Nachdruck die aerogene Infektion.

lationsstörung[1] der zentral gelegenen Partie des betroffenen Bezirkes zur Folge hat. Aggravierend wirken Thromben[2] und Embolien (*Gierke*, *Lauche*). Das Fehlen eines nennenswerten kollateralen Kreislaufes in der Lunge endlich schafft einen Circulus vitiosus. Die zentralen, von der Blutversorgung abgeschnittenen Teile sterben langsam ab. Von dem umgebenen, noch lebensfähigen Lungengewebe aus erfolgt jetzt die *celluläre Demarkierung* (der Leukocytenwall führt zur aputriden Ablösung). Der Sequester, oft noch an einem Stiel (Bronchialast oder meistens thrombosiertem bzw. obliteriertem Gefäß) mit der Wandung verbunden, schwimmt flottierend in einer mit Eiter angefüllten Höhle. Bei der Sektion zeigt das übrige, ursprünglich gleichzeitig erkrankte Lungengewebe unter Umständen schon weitgehende Rückbildungsstadien, während der Sequester noch das frühere Stadium des Augenblickes der Loslösung (wenn auch stark im Zerfall begriffen) aufweist. An sich wäre also der ganze Ablauf relativ einleuchtend. Man muß sich jedoch überlegen, wie häufig schwer sich lösende Pneumonien beobachtet werden (die unter Umständen zur Carnifikation bzw. Bronchiektasen führen), *ohne* daß es zur Sequestrierung kommt. Hier sind neben dem *mechanischen* noch speziell 2 Faktoren zu bedenken: Erstens die *Disposition* (*Immunitätslage*) des Kranken und zweitens die *Virulenz der Erreger*.

Immunitätslage.

Was hat es mit der „anderen Reaktion" (*Engel*) des kindlichen Organismus für eine Bewandtnis? Denn daß Pneumokokken im Anschluß an eine fibrinöse Pneumonie zur Absceßbildung führen, kann nach *Lauche* nur in einer ganz ungewöhnlichen Reaktion des Kranken seinen Grund haben. Hinsichtlich der Reaktionsweise junger Individuen sind die Verfütterungen von Trypanosomen an junge Mäuse durch *Neufeld* und die Meerschweinchenversuche mit Pneumo- und Streptokokken von *Eguchi* von besonderer Bedeutung. *Neufeld* meint auf Grund seiner Tierversuche, daß junge Individuen noch nicht in vollem Maße dazu fähig sind, mit den auf den üblichen Eintrittswegen eingedrungenen Krankheitserregern fertig zu werden. (Durch Umwandlung bzw. Abtötung.) Beim Menschen weist besonders *Gundel* auf die mangelnde Antikörperbildung des Säuglings und Kleinkindes gegenüber Pneumokokken hin[3]. Nun ist es aber weder die *unvollkommene*

[1] *Rosenthal*, *Tłok*, *Cagnetto*, *Bacmeister*, *Traube*, *Beitzke*, *Gardère*, *Kaufmann*, *Lauche*, *Loeschcke*.

[2] *Anmerkung bei der Korrektur:* Vergl. in diesem Zusammenhange auch die Arbeit von *Gehrt*, Z. Kinderheilk. **36** (1923) über „autochthone, primäre Thrombose" der Arteria pulmonalis, auf die ich liebenswürdigerweise von Herrn Geheimrat *Finkelstein* (Berlin) aufmerksam gemacht wurde. (Dort auch 2 Fälle von Pulmonalthrombose mit Lungen*nekrose* im Kindesalter nach Masern [*Gehrt* und *Robin*].)

[3] Es ist *Gundels* Ansicht nach nicht ohne Interesse, daß der Säugling und das Kleinkind nur auf sehr lange fortgesetzten Antigenreiz spärliche Mengen von Schutzstoffen, aber gar keine Agglutinine zu bilden vermag und daß erst etwa vom 3. Lebensjahr ab eine intensive Schutzstoffbildung und das Auftreten typischer, spezifischer Agglutinine beobachtet wird.

Abwehrfähigkeit des kindlichen Körpers noch die Exposition durch die *Ubiquität der Erreger* allein ausschlaggebend, sondern man ist nach *Engel* geradezu gezwungen, eine altersbedingte Eigentümlichkeit der jungen Kinder, eine *erhöhte Pneumoniebereitschaft* anzunehmen[1].

In neuerer Zeit wies besonders *Lauche* bei den Lappenpneumonien auf die Heftigkeit der Reaktion des Organismus hin und deutete diese als „hyperergische Reaktion". Die *Sensibilisierung* erfolgt durch eine vor nicht allzu langer Zeit durchgemachte Infektion, die den Ablauf der nachfolgenden Lungenentzündung weitgehend beeinflußt. (*A. Fränkel, Lauche, Wiskott, Gundel* u. a.) Ob damit eine allgemeine unspezifische Herabsetzung der Widerstandskraft (*Fränkel, Gundel, Engel*) oder eine spezifische Sensibilisierung gegenüber den gleichen Erregern (*Lauche*[2], *Grosser, Loeschcke*) gemeint ist, hat vielleicht nur untergeordnete Bedeutung, da beide Auslegungen vorwiegend als Arbeitshypothesen (übrigens äußerst fruchtbringender Natur) gedacht sind. In der Beeinflussung der Verlaufsart der Späterkrankung durch den vorangegangenen Infekt besteht eine merkwürdige *Parallele zur Tuberkulose.* Nach *Grossers* Meinung verläuft die Lobärpneumonie in ihrem Beginn ähnlich wie die Tuberkulose unter dem Bilde einer perifokalen Entzündung (fokale Pneumonie *Wiskotts*). Eine weitere Ähnlichkeit, die die croupöse Pneumonie außer mit der Tuberkulose noch mit den „akuten Zivilisationsseuchen" hat, ist die, die „Präzession der Durchseuchung" (*de Rudder*) streifende Frage der *erworbenen Immunität. KJer* beobachtete schon 1896, daß die vom Lande kommenden Rekruten viel schwerer an pneumonischen Affektionen erkrankten als die eingezogenen Großstädter. Er erklärte das mit der erworbenen Immunität der städtischen Bevölkerungsgruppe[3]. Diese Beobachtungen widersprechen im gewissen Sinne der Ansicht *Lauches* von der „Vergänglichkeit der Sensibilisierung", sprechen aber möglicherweise für die vom gleichen Autor angenommene Notwendigkeit einer Infektion mit sehr viel virulenten Keimen. Die eben angeführten Einflüsse dienen *Lauche* zur Erklärung der Tatsache, daß die meisten Erwachsenen eine Pneumokokkeninfektion nicht mit einer lobären Pneumonie, sondern „wiederum nur" mit einer Bronchitis und einem Schnupfen beantworten. Folgen aber *Pneumonierezidive* rasch aufeinander, so vertritt *Wiskott* den Standpunkt, daß schnell sich folgende Lungenentzündungen meistens in der *gleichen Abwehrform* reagieren[4]. Während sonst zunehmendes Patienten-

---

[1] Daß die tieferen Luftwege im Säuglingsalter so häufig erkranken, bringt *L. F. Meyer* mit einem Fehlen des ersten Schutzwalles gegen Infektionen in Zusammenhang. Er stützt sich auf die Beobachtung, daß es Pharyngitiden hauptsächlich erst vom Ende des 1. Lebensjahres ab gibt, weil der tonsilläre Apparat, weil der ganze lymphatische Rachenring noch nicht voll entwickelt ist.

[2] *Lauche* hält übrigens in seiner neuesten Arbeit *Ehrlichs* Annahme einer unspezifischen Sensibilisierung auf Grund der Untersuchungen von *Böhmig* für durchaus möglich.

[3] Während des Krieges wurden ähnliche Beobachtungen in Amerika und Südafrika gemacht und in dem gleichen Sinne erklärt. (*Neufeld* und *Wiskott.*)

[4] Rezidive treten relativ häufig im gleichen Lappen auf. *Roepke* beobachtete bei einem 1jährigen Kinde eine rezidivierende Lungenentzündung, die als Wanderpneumonie insofern ein Unikum darstellt, als sie von ihrem ersten rapiden Einsetzen bis zur letzten Krise einen Zeitraum von 68 Tagen umfaßte und innerhalb dieser Zeit sämtliche Lappen befiel.

(Ähnliche Beobachtung *Wiskotts:* Innerhalb eines Vierteljahres wurden bei einem 10 Monate alten Kinde nacheinander (mit Ausnahme des Mittellappens) sämtliche Lungenfelder befallen.

alter zunehmendem Reifegrad der Lungenentzündung parallel geht. Neben dieser quasi physiologischen bzw. langsamen Feiung gibt es nach *L. F. Meyer* bei den malignen, abscedierenden Säuglingspneumonien eine über das Ziel hinausschießende Hyperergie des Organismus. Die Verteidigung ist in solchen Fällen über das heilsame Maß hinaus gesteigert und ins Abwegige gelenkt (*L. F. Meyer*).

Wir haben bei den sequestrierenden Pneumonien nicht den Eindruck, als ob vorwiegend eine übersteigerte Abwehrreaktion vorläge, sondern wiederholen, daß diese Formen der Lungenentzündung (gewissermaßen als Rarität) zu den Fällen gehören, die *weitgehend durch den pathologisch-anatomischen Befund erklärt werden können.* Immerhin kann der *Reaktionslage* des Organismus ein mitbestimmender Einfluß nicht abgesprochen werden, ebensowenig wie der *Virulenz* der Erreger. Sind es doch die hochvirulenten Keime, die die croupöse Pneumonie hervorrufen, d. h. in unseren Fällen zur hochgradigen Hepatisation, die ihrerseits direkt die Sequestrierung zur Folge hat, führen.

Erreger.

Die meisten Autoren halten die Pneumokokken für die häufigsten Erreger der Säuglings- und Kinderpneumonien[1]. An der enormen Verbreitung der Pneumonieerreger ist durch die Untersuchungen von *Gundel* und *Okura* nicht zu zweifeln. Für Anfällige ist infolgedessen die *Kontaktgefahr* groß. Diese muß sich bei Kindern besonders perikulös auswirken, da nach *Loeschcke* die *Massivität* der Giftwirkung beim Kinde eine größere als beim Erwachsenen ist. Bakterienvermehrung und Giftwirkung sind bei Kindern und Erwachsenen die gleichen. Verschieden ist gerade infolge dieser gleichen Bedingungen der Einwirkungsgrad der Keime. Stellt man sich nach *Loeschcke* die Intensität der Giftwirkung in konzentrischen Kugelschalen um den Bakterienherd abgestuft vor, so wird von einer Giftdosis, die beim *Erwachsenen* vielleicht einen Acinus traf, beim *Kleinkinde* schon ein Lobulus getroffen. „Daraus erklärt sich vielleicht die Häufigkeit der nekrotisierenden und abscedierenden Pneumonie des Kindes wieder mit ihren Folgezuständen, den Durchbrüchen in die Pleura."

Neben der Massivität spielt *die hohe Virulenz der Erreger* eine ausschlaggebende Rolle. *Gundel* konnte bei croupösen Pneumonien in „90% und mehr" vornehmlich die hochvirulenten Typen I und II nachweisen. (Er hebt jedoch, ähnlich wie *Lauche*, hervor, daß außerdem die individuelle Widerstandsfähigkeit, die natürliche und erworbene Immunität nicht zu vernachlässigen sei.) Übt der Grad der Virulenz der Erreger auf die Art einer *Lungeneinschmelzung* einen Einfluß aus? Nach *Lubarsch* ja; seiner Ansicht nach führen hochvirulente Erreger zu fibrinösserösen, abgeschwächte dagegen zu eiterigen Entzündungen[2]. Das würde bei den

[1] *L. F. Meyer; Adam; Nassau; Grosser; Burghard; Kramár Gyüre; Wiskott; Loeschcke; Leitner; Gundel* u. a.

[2] *A. Widowitz; Fränkel; Pastella; Bauch; Netter* u. a. glauben, daß gerade die Pneumokokken ihre Virulenz rasch einbüßen. *Jehle* fand nach Eintreten der Krisis ein Sinken des Agglutinationstiters und 4 Tage später sogar ein Schwinden der Agglutinationsfähigkeit des Blutes.

Pneumokokken eine besondere Neigung zur Abscedierung wahrscheinlich machen. In diesem Punkte widersprechen sich jedoch die Ansichten der einzelnen Autoren[1].

Leider fehlt eine Typeneinteilung der Pneumokokken in den mitgeteilten Beobachtungen, so daß unsere Annahme einer besonders hohen Virulenz der Diplokokken eine Vermutung bleiben muß. Hinsichtlich der Reaktionslage liegen die Verhältnisse ähnlich, doch scheint es uns nicht unwichtig, daß die Form der sequestrierenden Pneumonien ungefähr in *allen* Lebensaltern beobachtet wurde. Damit ist eine *altersgebundene Immunität* nicht gerade wahrscheinlich. Ob und inwieweit den beschriebenen Pneumonien Infekte vorausgegangen sind, läßt sich aus den Angaben der Literatur nicht entnehmen (in unserem Falle leitete ein „banaler Schnupfen" die Lungenentzündung ein), somit muß auch die *Frage der Sensibilisierung* offengelassen werden. Mit anderen Worten, *die greifbarste Erklärung der Sequesterbildung ist die pathogenetische Vorstellung der Zirkulationsstörung* (vielleicht noch *unterstützt* von der Annahme einer besonderen Virulenz der Pneumokokken bzw. veränderten Reaktionslage der Patienten). Zum Schlusse „der Analyse des Einzelfalles" der sequestrierenden Pneumonien im Kindesalter müssen wir uns zu den Worten *Lauches* bekennen, die dieser allgemein über Pneumokokkeninfektionen der Lunge ausgesprochen hat, „daß wir erst im Beginn der Arbeit stehen und ein erfolgreicher Weiterbau nur durch enges Zusammenarbeiten von Pathologen, Bakteriologen und Klinikern möglich ist".

Zusammenfassung.

1. Unter Verwendung fremden und eigenen Materiales werden echte Sequestrierungen nach croupösen Pneumonien im Kindesalter beschrieben und eine scharfe Trennung gegenüber allen anderen Sequesterbildungen in der Lunge gezogen.

2. Es zeigt sich, daß diese Sequester im engeren Sinne — anscheinend ohne Mischinfektion nur durch Pneumokokken hervorgerufen („meta-

[1] *Meyer, Guinon* und *Zenker* halten den Erreger der abscedierenden Pneumonie für unbekannt. *Kirsch* erwägt eine besondere Form von Pneumokokken von „pyogener Eigenart". *Nassau* postuliert besondere Keime für eine eiterige Einschmelzung im 1. Lebensjahr. *Schottmüller* schließt, weil Pneumokokken keine Tendenz zur Bildung von Lungenabscessen hätten, aber anläßlich einer Grippeepidemie von 106 Fällen, bei den 8 Lungenabscessen im Sputum nur Pneumokokken gezüchtet wurden, daß ein unbekanntes Virus vorhanden sein müsse, das die Einschmelzung verursache. Andererseits sahen *Barrington* und *Ward* gerade bei Kindern mit reinen Pneumokokkeninfektionen nicht ganz selten Lungenabscesse. Für das früheste Kindesalter sind nach *Schkarin* die häufigsten Empyemerreger die Pneumokokken, die Streptokokken bei älteren Kindern. *Piromeau* traf beide Erreger in der überwiegenden Anzahl gleichzeitig an.

pneumonische Sequester") — *zu den großen Seltenheiten gehören und bemerkenswerterweise in allen Lebensaltern, bei Erwachsenen und Kindern, vorkommen.*

3. Die Sequesterbildung, begünstigt durch Disposition des Kranken und Virulenz der betreffenden Pneumokokkentypen, wird als vorwiegend mechanisch bedingt aufgefaßt, d. h. als Folge einer Zirkulationsstörung auf dem Boden starker und anhaltender Hepatisation.

Literaturverzeichnis.

Abelmann, Vrač. (russ.) **1894**, Nr 35 — Vgl. Ref. Jb. Kinderheilk. **43**, 347 (1896). — *Adam*, Jb. Kinderheilk. **112**, 237 (1926). — *Apelt*, Münch. med. Wschr. **1908**, 833. — *Aufrecht*, Nothnagel: Spez. Pathol. u. Therap. **141**, 1 (1899). — *Ayrer*, Z. Kinderheilk. **43**, 668 (1927). — *Bacmeister*, Lehrb. der Lungenkrankheiten. Leipzig 1916. — *Baginsky*, Lehrbuch der Kinderkrankheiten. 1902. — *Balboni*, *Churchill*, Boston med. J. **190**, 965 (1924). — *Baron*, Berl. klin. Wschr. **1908**. — *Barthez* u. *Rilliet*, Handbuch der Kinderkrankheiten (Hagen) **2**, 479 (1855). — *Barrington-Ward*, Lancet **184**, 1090 (1913). — *Bauch*, Zit. nach *Widowitz*. — *Baumritter*, Pedjatr. polska **4**, 98 (1924) — Vgl. Ref. Zbl. Kinderheilk. **17**, 464 (1925). — *Bednar*, Die Krankheiten der Neugeborenen und Säuglinge, **3**, 71, zit. nach *Steffen*. — *Beitzke*, Aschoff: Pathol. Anat. **2**, 276 (1923). — *Böhmig*, zit. nach *Lauche*. — *Büdinger*, Münch. med. Wschr. **1904**, 1874. — *Buhl*, Lungenentzündung, Tuberkulose, Schwindsucht. München 1872. — *Burghard*, Z. Kinderheilk. **42**, 156 (1926) — Dtsch. med. Wschr. **1932**, 448. — *Cagnetto*, Pathologica (Genova) **1911**, Nr 76 — Vgl. Ref. Zbl. Path. **23**, 840 (1912). — *Castro*, *Rodriguez*, *Nogués*, Arch. lat.-amer. Pediatr. **22**, 440 (1928) — Vgl. Zbl. Kinderheilk. **22**, 776 (1929). — *Chavignez*, zit. nach *Steffen*. — *Day*, The Practitioner **1885** — Vgl. Ref. Jb. Kinderheilk. **26**, 155 (1887). — *Ebhardt*, Über die selteneren Ausgänge der croupösen Pneumonie. Inaug.-Diss. Kiel 1885. — *Egert* u. *Eisler*, Demonstration in der päd. Sektion der Ges. f. innere Med. und Kinderheilk. Wien, März 1911 — Vgl. Z. Kinderheilk. Ref. **1**, 210 (1912). — *Eguchi*, Z. Hyg. **105** (1925). — *Ehrlich*, Klin. Wschr. **1931**, 1561. — *Eiwin* u. *Selditsch*, Arch. Kinderheilk. **92**, 270 (1931). — *Engel*, Klin. Wschr. **1925**, 681 — Verh. 39. ord. Vers. dtsch. Ges. Kinderheilk. Hamburg 1928 — Pfaundler-Schlossmann: Handbuch der Kinderheilk., 4. Aufl. **3**, 606 (1931) — Klin. Wschr. **1933**, 96. — *d'Espine*, Clin. ed Igiene infant **10**, 105 (1912). — *Fabres*, *Petro*, Rev. Chilena Pediatr. **1931**, Nr 6 — Vgl. Ref. Mschr. Kinderheilk. **58**, 163 (1933). — *Feer*, Pfaundler-Schlossmann: Handbuch für Kinderheilk., 3. Aufl. **3**, 380 (1910). — *Ferru*, Bull. Soc. Pédiatr. Paris **29**, 289 (1931). — *Finkelstein*, Lehrbuch der Säuglingskrankheiten, 2. Aufl. 1921. — *Fränkel*, Kolle-Wassermann's Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, zit. nach *Widowitz*. — *Frick*, Mschr. Kinderheilk. **34**, 430 (1926). — *Gardère*, J. Méd. Lyon **1923**, 709 — Vgl. Zbl. Kinderheilk. **16**, 269 (1924). — *Gènévrier*, *Robin*, Bull. Soc. Pédiatr. Paris **1923**, 212 — Vgl. Zbl. Kinderheilk. **15**, 519 (1924). — *v. Gierke*, Pathol. Anat. Aschoff **1**, 375 (1923). — *Gleich*, *Morris*, Arch. of Pediatr. **49**, 258 (1932) — Vgl. Zbl. **26**, 828 (1932). — *Goebel*, Lehrbuch der Kinderheilk. Berlin 1933. — *Graham*, *Ewarts*, J. amer. med. Assoc. **87**, 806 (1926). — *Greuet*, *Isaac-Georges* et *Mézard*, Bull. Soc. Pédiatr. Paris **29**, 393 (1931) — Vgl. Zbl. Kinderheilk. **26**, 377 (1932). — *Grisolle*, Traité de la pneumonie, 2. ed. Paris 1864. — *Grosser*, Z. Kinderheilk. **50**, 55 (1931). — *Grulee*, *Grifford* and *Mulherin*, J. Pediatr. **1**, 593 (1932) — Vgl. Zbl. Kinderheilk. **27**, 666 (1933). — *Guineau de Mussy*, Zit.

nach *Grisolle*. — *Guinon*, Bull Soc. Pédiatr. Paris **1911**, 294. — *Gundel*, Erg. inn. Med. **44**, 592 (1932) — Klin. Wschr. **1933**, 89. — *György*, Klin. Wschr. **1932**, 227. — *Heim* u. *Erös*, Arch. Kinderheilk. **87**, 241 (1929). — *Heiman*, Amer. J. Dis. Childr. **20**, 119 (1920) — Arch. of Pediatr. **37**, 397 (1920) — Vgl. Zbl. Kinderheilk. **10**, 376 (1921). — *Henning*, zit. nach *Steffen*. — *Henoch*, Beitr. Kinderheilk. Berlin 1861 — Vorlesungen über Kinderkrankheiten. Berlin 1899. — *Heubner*, Kinderkrankheiten, 2. Aufl. **2** (1906). — *v. Hüttenbrenner*, Jb. Kinderheilk. **5**, 206 (1872).— *Hutinel*, Pathol. infant. **9**, 177 (1922). — *Hutinel, Kowilsky, Etienne*, Arch. Méd. Enf. **35**, 697 (1932) — Vgl. Zbl. Kinderheilk. **27**, 730 (1933). — *Jehle*, Wien. klin. Wschr. **1903**, zit. nach *Widowitz*. — *Kaufmann*, Lehrbuch der spez. pathol. Anat. **1**, 365 (1931). — *Kernig*, Petersburger med. Wschr. **1883**, 15—27, Okt., zit. nach *Brinkmann*. — *Kirch*, Frankf. Z. Path. **20**, 161 (1917). — *Kissling*, Erg. inn. Med. **5**, 38 (1910). — *Kjer*, Mil.laeg. (dän.) **1896—97**, zit. nach *Neufeld*. — *Kokawa*, Dtsch. Arch. klin. Med. **1904**, zit. nach *Apelt*. — *Kramár* u. *Gyüre*, Arch. Kinderheilk. **89**, 73, 81, 88 (1930); **91**, 278 (1930). — *Krause*, Berl. klin. Wschr. **1895**, 349. — *Kühn*, Arch. Kinderheilk. **37**, 278 (1903). — *Külbs*, Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **25**, 549 (1913). — *Langenbeck*, J. Kinderkrankh. **36**, 75, zit. nach *Steffen*. — *Lauche*, Verh. dtsch. path. Ges., 22. Tagg., **1927**, 143. — Henke, Lubarsch: Handbuch der spez. Path. u. Histol. **31**, 701 (1928) — Klin. Wschr. **1933**, 93. — *Lebert*, Traité d'anat. pathol. Paris **1**, 738 (1857); Obs. 258, Pl. 88, 2 — Klinik der Brustkrankheiten **1**, 802, zit. nach *Rosenthal*. — *Leitner*, Verh. 42. ord. Vers. dtsch. Ges. Kinderheilk., S. 224. Dresden 1931. — *Lenhartz*, zit. nach *Staehelin*. — *Lereboullet, Lelong, Even*, Nourrisson **17**, 257 (1929). — *Lochow*, Pneumonien im frühen Kindesalter, 1930 (russ.), zit. nach *Strukow*. — *Loeschcke*, Verh. 39. ord. Vers. dtsch. Ges. Kinderheilk., S. 135. Hamburg 1928 — Beitr. path. Anat. **86**, 201 (1931). — *Löschner*, Jb. Kinderheilk. **4**, 122 (1860). — *Lubarsch*, zit. nach *Kirch*. — *Meyer*, Verh. 39. ord. Vers. dtsch. Ges. Kinderheilk., S. 151. Hamburg 1928. — *Miller*, Jb. Kinderheilk. **37**, 113 (1894). — *Moisejew*, Bolnitschanja Gazetta Botkina **1900**, Nr 20 u. 22 (russ.), zit. nach *Apelt*. — *von Muralt*, Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1882**, Nr 10. — *Nassau*, Arch. Kinderheilk. **71**, 161 (1921) — Z. Kinderheilk. **41**, 413 (1926). — *Neufeld*, Klin. Wschr. **1924**, 1345. — *Nikolaew*, Russk. Klin. **1926**, zit. nach *Strukow*. — *Norris* u. *Farley*, Osler-Mac-Cral: Modern Medicine, 3. Aufl. London 1925. — *Orth*, zit. nach *Büdinger*. — *Otten*, Jb. Kinderheilk. **69**, 568 (1909). — *Pastella*, zit. nach *Widowitz*. — Handbuch f. Kinderheilk., 2. Aufl. Leipzig 1910. — *Piromeau*, Clin. enfant. **11**, 101 (1913). — *Pozzato*, Gazz. Osp. **1914**, 473 — Vgl. Z. Kinderheilk. **8**, 477 (1914). — *Puig*, Med. Niñ. **23**, 179 (1922) — Vgl. Zbl. Kinderheilk. **14**, 251 (1923). — *Quincke*, Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **1** (1896). — *Richardière*, zit. nach *Guinon*. — *Rindfleisch*, Lehrbuch path. Gewebelehre, 6. Aufl. Leipzig 1886. — *Robert*, Zit. nach *Grisolle*. — *Rodriguez, Gómez*, Arch. lat.-amer. Pediatr. **16**, 658 (1922). — *Roepke*, Z. ärztl. Fortbildg **1910**, Nr 9. — *Rosenthal*, Über den Ausgang der fibrinösen Pneumonie in aputride, anämische Nekrose. Inaug.-Diss. Leipzig 1907. — *Ross, Graham*, Med. Clin. N. Amer. **7**, 1941 (1924) — Vgl. Zbl. Kinderheilk. **18**, 216 (1925). — *de Rudder*, Erg. inn. Med. **32**, 313 (1927). — *Salge*, Einführung in die moderne Kinderheilk., 2. Aufl. Berlin 1910. — *Serio*, Erg. inn. Med. **42**, 376 (1932). — *Spence*, Amer. J. Dis. Childr. **20**, Nr 6, 545 (1920). — *Schkarin*, Jb. Kinderheilk. **51**, 650 (1900). — *Schminke*, Demonstration in der Münch. Ges. f. Kinderheilk. 31. X. 1913 — Vgl. Ref. Z. Kinderheilk. **7**, 441 (1914). — *Schottmüller*, Münch. med. Wschr. **1922**, 217. — *Staehelin*, Handbuch der inneren Medizin **2**, 2. Tl., 2. Aufl., 62 (1930). — *Steffen*, Zur pathol. Anatomie des kindlichen Alters. Wiesbaden 1901. — *Steiner* u. *Neureutter*, Vjschr. prakt. Heilk. (Prag) **3**, 92 (1864). — *Stork*, Mschr. Kinderheilk. **57**, 372 (1933). — *Stransky, E.*, Z. Kinderheilk. **49**, 299 (1930). — *Strümpell*, Lehrbuch der spez.

Path. u. Therap. der inneren Krankheiten, 17. Aufl. Leipzig 1909. — *Stühlern*, Zbl. Bakter. **36** (1904). — *Strukow*, Mschr. Kinderheilk. **57**, 81 (1933). — *Thürlings*, Beitrag zur Frage der genuinen, lobären Pneumonie im Kindesalter. Inaug.-Diss. 1912. — *Tłok*, Über einen Fall von Lungennekrose bei einem Kinde (Analogie zu dem anatomischen Befunde bei der Lungenseuche). — *Traube*, Gesammelte Beiträge zur Pathologie und Physiologie **2**, 537 (1878); **3**, 319 (1881), zit. nach *Zahn*. — *Vogel*, Lehrbuch der Kinderkrankheiten, 3. Aufl. 1867. — *Weber*, Beitr. path. Anat. der Neugeborenen **2**, 14, zit. nach *Steffen*. — *Weichselbaum*, zit. nach *Büdinger*. — *Wessler*, *Schwarz*, Amer. J. Dis. Childr. **19**, 137 (1920) — Vgl. Zbl. Kinderheilk. **9**, 137 (1920). — *Widowitz*, Arch. Kinderheilk. **70**, 246 (1922). — *Wiskott*, Abh. Kinderheilk. Sonderausgabe von H. 32. Berlin 1932. — *Zahn*, Ein Fall von Lungenabsceß im Anschluß an eine Pneumonia crouposa (Streptococcus mucosus). Inaug.-Diss. Kiel 1916. — *Zenker*, Dtsch. Arch. klin. Med. **50**, 351 (1892). — *Ziemssen*, Pleuritis und Pneumonie im Kindesalter. Berlin 1862.

Greifswald, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Heidelberger Kinderklinik.)

Untersuchungen über die experimentelle Rachitis.

VII. Mitteilung.

Die Wirkung von Cerealien und von Kochsalz auf die Entstehung der Rattenrachitis[1].

Von

P. György, G. Popoviciu (Cluj) und **Tamotsu Sano** (Kanazawa).

(*Eingegangen am 31. Juli 1933.*)

Mit der Entdeckung der indirekten Strahlenwirkung wurden der Rachitisschutzstoff und der direkte antirachitische Strahleneffekt auf einen gemeinsamen Nenner gebracht. In weiterer erlaubter Vereinfachung wird heute die Rachitis, gleichgültig ob sie hauptsächlich durch Strahlenmangel oder durch Ernährungsfehler ausgelöst wird, ganz allgemein als *das* klassische Beispiel einer Lichtmangelkrankheit angeführt. Der weite Geltungsbereich dieser Anschauung soll keineswegs angezweifelt werden. Sie ist und bleibt die umfassendste der möglichen Rachitistheorien. Allein lückenlos vermag auch sie das Rachitisrätsel nicht zu lösen. Man muß vielmehr mit der Möglichkeit rechnen, daß die Rachitisschutzstoff- (und so auch die Licht-) Wirkung „mehr oder weniger erfolgreich einem abnormen Ablaufe begegnet, der von einem beliebigen ganz anderen endogenen oder ektogenen Schadensmomente aus in Szene gesetzt worden ist" (*v. Pfaundler*[2]).

Bei der experimentellen Rattenrachitis ist dieses Prinzip in vollem Maße verwirklicht, kommt doch hier dem Quotienten $\frac{Ca}{P}$ in der Nahrung eine genetisch größere Bedeutung zu als dem Mangel an Rachitisschutzstoff und an Licht. Neuerdings haben *Shohl* und seine Mitarbeiterinnen[3] weiterhin zeigen können, daß die Entstehung der experimentellen Rattenrachitis auch noch von der *absoluten* Höhe der Kalk- und Phosphatzufuhr abhängt. Ebenso wie eine Zunahme des Quotienten $\frac{Ca}{P}$ den rachitogenen Effekt der Kost verstärkt, wird die gleiche Wirkung

[1] Frühere Mitteilungen im Jb. Kinderheilk. **112** (1926); **115** (1927); **124** (1929); **132** (1931).

[2] Wien. klin. Wschr. **1930**, 641.

[3] *H. B. Brown, A. T. Shohl, E. F. Chaepman, C. S. Rose* u. *E. M. Saurwein*, J. of biol. Chem. **98**, 207 (1932).

auch durch eine Abnahme des Kalk- und Phosphorangebotes bei unverändertem Quotientwert erzielt. Umgekehrt schwächt erhöhte Kalk- und Phosphorzufuhr, wiederum bei gleichbleibendem Quotientwert, die rachitogene Wirkung einer Diät ab. Auch *Marek* und *Wellmann*[1] gelangen auf Grund ihrer ausgedehnten, jahrelang durchgeführten Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß bei der Rachitis der Tiere ganz allgemein — und zwar sowohl bei den spontanen als bei den experimentellen Formen — ein absoluter Ca- und P-Mangel ebenso ätiologisch beteiligt sein kann wie ein unzweckmäßiges Mengenverhältnis zwischen den Erdalkalien und dem Phosphor, wobei sie neben dem Ca auch das Mg berücksichtigt wissen möchten.

Bei der menschlichen Rachitis spielen Schwankungen im absoluten und relativen Erdalkali- und Phosphatangebot allem Anschein nach nicht die entscheidene Rolle wie bei der Rachitis der Tiere. Eine gewisse unterstützende Wirkung wohnt ihnen jedoch auch dort inne, so z. B. bei der tetanigenen Wirkung der phosphatreichen Kuhmilch oder bei der Frührachitis der Brustkinder, insbesondere der Frühgeburten. (Kalkarmut der sonst wenig rachitogenen Frauenmilch!).

Vom Gesichtspunkte des Klinikers belangreicher erscheint die von *Mellanby*[2] vertretene Ansicht von der spezifisch-rachitisbegünstigenden Wirkung der Cerealien. Wir würden hier einem der gesuchten „ektogenen Schadensmomente" gegenüberstehen, dessen Geltung auf die menschlichen Verhältnisse einer näheren Prüfung wert sein dürfte. Hierzu bedarf es aber zuerst der Sicherstellung der tierexperimentellen Grundlagen.

Mellanbys These vom rachitogenen Effekt der Cerealien stützt sich auf folgende eigene experimentelle Befunde: 1. Ersetzt man in der Rachitisdiät für Hunde den Anteil an Cerealien durch verschiedene Mehlarten, so erhält man mit Hafermehl die stärksten rachitischen Knochenveränderungen und die niedrigsten Aschewerte in den Knochen[2]. 2. Das gleiche Ergebnis wurde auch bei Verwendung von Ratten als Versuchstieren erzielt[3]. Wieder begann die Reihe mit dem Hafermehl, dem dann das Vollweizen-, Reis- und Maismehl folgten. Das Gerstenmehl und das fein ausgemahlene Weizenmehl (00) bildeten den Beschluß. Eine gewisse Einschränkung erfahren diese Rattenversuche durch den Umstand, daß bei ihnen zum Vergleich nicht die eigentlichen rachitischen Knochenveränderungen oder die Serum-Ca- und P-Verteilung, sondern ausschließlich die Kalkwerte in den Knochen dienten.

---

[1] *J. Marek* u. *O. Wellmann*, Die Rachitis in ihren ätiologischen, biochemischen, pathogenetischen, pathologisch-anatomischen und klinischen Beziehungen. 2 Bände. Jena 1931 u. 1932.

[2] Med. Res. Counc. Spec. Rep. Ser. **93** (1925).

[3] *H. W. Green* u. *E. Mellanby*, Biochemic. J. **22**, 102 (1928).

Rachitische Ossifikationsstörung und Kalkeinlagerung in das Skelet brauchen aber miteinander nicht unbedingt parallel zu gehen. 3. Auch für die Zahnbildung konnte *M. Mellanby* die deletäre Wirkung der Cerealien bei Tieren exakt nachweisen[1] und bei Kindern zumindest sehr wahrscheinlich machen[2]. 4. Längeres Kochen mit 1% HCl schwächt die rachitogene, kalkretentionshemmende Wirkung der Mehle stark ab. Demgegenüber bleibt der diastatische Abbau der Mehle ohne Einfluß. Die durch HCl erzielte „Inaktivierung" der Mehle bezieht *Mellanby* auf die Zerstörung eines spezifischen rachitogenen Faktors, eines sog. *Toxamins*. Auf der anderen Seite müßte dann der rachitogene Effekt einer Mehlart durch ihren Gehalt an diesem schädlichen, die Entstehung der Rachitis begünstigenden Stoff bestimmt sein. Nach *P. Holst*[3] gelingt es, das Toxamin aus dem Hafermehl mit verdünnter Salzsäure bei niedriger Temperatur zu extrahieren und durch Zusatz zu einer vornehmlich aus Reisstärke bestehenden, nicht rachitogenen Diät dieser in der Tat rachitogene Eigenschaften zu verleihen.

Die scheinbare Eindeutigkeit der im vorstehenden erörterten Befunde darf uns nicht darüber hinwegtäuschen, daß sie bei einem näheren Studium doch noch zahlreiche Lücken aufweisen und auch andere Deutungsmöglichkeiten zulassen. So fällt zunächst auf, daß in den von *Mellanby* und seinen Mitarbeitern sowie von *Holst* ausgeführten Versuchen auf die Konstanz der Ca- und P-Verteilung in den zur Anwendung gelangten Kostformen nicht genügend geachtet wurde. Die Feststellung von *E. Mellanby*, daß die rachitogene Wirkung der verschiedenen Cerealien mit ihrem relativen Gehalt an Kalk und Phosphor nicht parallel geht, entkräftet diesen Einwand nicht. Man muß vielmehr — besonders bei niedrigen absoluten Ca- und P-Werten in den Mehlzusätzen — mit der Möglichkeit rechnen, daß durch den Ca- bzw. P-Gehalt der übrigen Diätbestandteile der Quotientwert $\frac{Ca}{P}$ eine weitgehende Verschiebung erfährt, auf die ein Rückschluß aus dem Quotientwert im Mehlzusatz allein nicht mehr gestattet ist. *Mellanby* und *Holst* ließen indessen diese Fehlerquelle bei ihren Betrachtungen außer Ansatz. In den Versuchen von *Holst* muß überdies auch das außerordentlich schlechte Wachstum der Tiere als ein die Deutung erschwerendes Moment angesehen werden; weiß man doch aus älteren einschlägigen Angaben, daß Wachstumsverzögerung ganz allgemein rachitogenen Impulsen entgegenzuwirken pflegt.

Sowohl *Mellanby* als auch *Holst* haben ihre Untersuchungen mit „Ca-armen" Kostformen ausgeführt. Von einem echten rachitogenen Faktor, so auch vom „Toxamin" der Cerealien müßte aber angenommen werden, daß er auch bei der „P-armen" Rachitis eine schädliche Wirkung entfaltet. Ließe sich dies nicht nachweisen, so müßten auch die von *Mellanby* und *Holst* diskutierten Deutungsmöglichkeiten eine Einschränkung erfahren. Die rachitogene Wirkung der Cerealien und umgekehrt ihre Inaktivierung durch Säurehydrolyse würden dann nur auf einer besonderen Beeinflussung der Ca-Resorption aus dem Darm beruhen. Schließlich mangelt es auch bei den Versuchen über die Abschwächung der rachitogenen Cerealienwirkung durch die HCl-Hydrolyse an entsprechenden Kontrollen. Bei

[1] Med. Res. Council. Spec. Rep. Ser. **140** u. **153** (1929 u. 1930).
[2] Med. Res. Council. Spec. Rep. Ser. **159** (1931).
[3] *P. M. Holst*, J. of Hyg. **26**, 437 (1927).

der erforderlichen Neutraliserung der hydrolysierten Mehlgemische mit NaOH erhöht sich in der Diät der NaCl-Anteil, und es erhebt sich die Frage, ob nicht schon allein dieses verstärkte Kochsalzangebot in antirachitischem Sinne wirken kann.

Eine Klarstellung all dieser Zweifel und die Ausfüllung der noch bestehenden Lücken konnte nur von neuen Versuchen erwartet werden, die auf breiter Basis bereits im Jahre 1929 aufgenommen[1], und erst im Frühjahr 1933 zu einem vorläufigen Abschluß gebracht wurden. Wir verzichten auf die Wiedergabe all der zahlreichen, diesem Fragekomplex gewidmeten Untersuchungen und beschränken uns auf die Besprechung einiger besonders instruktiver Versuchsreihen, die dann auch ausreichende Belege für die möglichen Schlußfolgerungen liefern[2].

Wir benutzten bei unseren Versuchen fast durchgehend „P-arme" Kostformen mit Eieralbumin als Eiweißträger, meist in folgender Zusammensetzung:

Mehl (Hafer, Mais usw.)	717,5 g
Eieralbumin	192,5 g
Hefe	40,0 g
$CaCO_3$	30,0 g
Salzgemisch ($MgCO_3$ 28,6; KCl 85,0; Na_2CO_3 85,0; Fe. citr. 10,0; KJ 0,02; $MnSO_4$ 0,073; NaFl 0,24; Kaliumalaun 0,024)	20,0 g

Die Nivellierung des Quotienten $\frac{Ca}{P}$ auf einen konstanten Wert haben wir vorerst unterlassen, da wir uns zunächst nur mit der Frage nach der Inaktivierung der Cerealienwirkung durch Säurehydrolyse befaßt haben. Bei dieser Versuchsanordnung wurde die gleiche Diät vor und nach der Hydrolyse, d. h. bei konstantem Quotientwert $\frac{Ca}{P}$ miteinander verglichen. Die Hydrolyse erfolgte mit 2 Liter 1proz. HCl auf 717,5 g Mehl in einem gewöhnlichen Kochtopf über freier Flamme, bis die Lösung mit verdünnter Jodtinktur keine Stärkereaktion mehr zeigte. Das hydrolysierte, mit NaOH neutralisierte Mehlgemisch wurde dann mit den anderen Bestandteilen der Diät vermengt. Die aus der verbrauchten NaOH berechnete NaCl-Menge wurde in einer weiteren Kontrolle dem unhydrolysierten, d. h. nativen Mehlgemisch zugesetzt. Auf diese Weise entstand eine Versuchsdiät, die sich gegenüber der Originalvorschrift nur durch den Kochsalzreichtum ausgezeichnet hat. Der Kochsalzgehalt dieser Kontrolle war recht hoch und bewegte sich im einzelnen zwischen 8—12%.

[1] Für Unterstützung bei den ersten orientierenden Versuchen bin ich Herrn *J. Sobel* (New York) zu großem Dank verpflichtet. Die Mitarbeit des Herrn Prof. *Popoviciu* erstreckt sich auf die Versuche im Jahre 1930, die des Herrn Prof. *Sano* auf die Versuche in den Jahren 1932—1933. *P. G.*

[2] Eine vorläufige Mitteilung der Versuchsergebnisse erfolgte auf dem II. Internat. Pädiater-Kongress Stockholm 1930. Vgl. Acta paed. (Stockh.) **11**, 39 (1930).

Bereits die ersten Versuche, die mit Hafermehl ausgeführt wurden (Tab. 1), ergaben ein eindeutig positives Resultat. Ebenso wie in den Versuchen von *Mellanby* für die „Ca-arme Rachitis" wurde die rachitogene Wirkung der Cerealien durch Säurehydrolyse auch für die P-arme Rattenrachitis weitgehend abgeschwächt, meist sogar — wohlgemerkt bei gleichbleibendem Quotientwert $\frac{Ca}{P}$ — völlig aufgehoben. Dies geht nicht nur aus den makro- und röntgenoskopischen, sondern auch aus den blutchemischen Daten und den Knochenkalkwerten hervor. Eine starke Abnahme des rachitogenen Effektes kann aber allein schon durch äquivalente Kochsalzmengen erzielt werden. Im Falle des Hafermehls wäre es sogar unstatthaft, aus den geringen Differenzen, die in bezug auf die inaktivierende Wirkung der Kochsalzzulagen und der Säurehydrolyse zutage treten, auf echte genetische Unterschiede schließen zu wollen. Bei Verwendung von anderen Mehlarten, wie von Maismehl oder von Weizenstärke (Tab. 2 und 3), werden jedoch die Wirkungsunterschiede so eindeutig, daß man befugt ist, sie als wirklich gegeben anzusehen. Wir müßten somit aus diesen ersten orientierenden Versuchen schließen, daß 1. *Kochsalz in hohen Gaben* (bis zu 10% und darüber hinaus), sowie 2. *Säurehydrolyse der zur Diät verwandten Mehlarten antirachitisch wirken können.* Während der letztere Befund in seiner hier für die „P-arme" Rachitis nachgewiesenen Geltung nur eine Ergänzung zu der bereits von *Mellanby* gemachten einschlägigen Feststellung bedeutet, ist die antirachitische Wirkung des Kochsalzes als eine in diesem Zusammenhang neue Erkenntnis zu betrachten.

Bei Verwendung von Rohr- und von Traubenzucker ließen sich weder ein Kochsalz- noch ein Hydrolyseeffekt nachweisen (Tab. 4), während beim dextrinhaltigen Soxhlet-Nährzucker wiederum beide Wirkungen in Erscheinung traten. Eine relativ geringfügige Erhöhung des Kochsalzangebotes in der modifizierten[1] Steenbock-Diät machte sich nur wenig bzw. überhaupt nicht in antirachitischem Sinne bemerkbar (Tab. 5). Wahrscheinlich sind in diesem Falle die rachitogenen Eigenschaften der Diät so stark ausgeprägt, daß sie durch das verhältnismäßig schwach wirkende Kochsalz keine stärkere Abschwächung erfahren.

Die Cerealien zeichnen sich ganz allgemein durch einen sehr niedrigen Ca- und einen höheren P-Gehalt aus. Für den Quotienten $\frac{Ca}{P}$ in einer „P-armen" Diät kann dementsprechend nur die mit den Mehlen eingeführte P-Menge einen entscheidenden Faktor bedeuten, während der Kalkgehalt der Mehle, allein schon im Hinblick auf den durch den

[1] *György-Popoviciu,* Jb. Kinderheilk. **132**, 39 (1931).

Tabelle 1.

Prot.-Nr.	Versuchsdauer	Mehlzusatz	Anfangs-	Schluß-	Röntgenbefund	Anorg. Serum-P mg%	Knochenkalk %
			Gewicht				
1673	11. VII. bis 8. VIII. 1929	Hafermehl	45,0	83,0	+	3,8	—
1674			44,0	80,5	+	2,8	—
1675			49,5	79,0	++	3,4	—
1673—1675					Mittelwerte	3,3	—
1667	11. VII. bis 8. VIII. 1929	Hafermehl + NaCl	53,5	102,0	+	4,4	—
1668			51,0	90,0	Sp.	4,9	—
1669			50,0	80,0	0	5,1	—
1667—1669					Mittelwerte	4,8	
1661	11. VII. bis 8. VIII. 1929	Mit HCl hydrolysiertes Hafermehl	56,5	82,0	Sp.	6,2	—
1662			52,0	112,5	0	6,2	—
1663			56,0	105,5	0	6,0	—
1661—1663					Mittelwerte	6,1	
1739	12. IX. bis 8. X. 1929	Hafermehl	49,0	73,0	++	5,9	13,6
1740			48,0	83,5	++	4,9	11,6
1741			49,0	88,0	++	4,7	13,2
1739—1741					Mittelwerte	5,2	12,8
1730	12. IX. bis 8. X. 1929	Hafermehl + NaCl	51,0	87,0	+	6,1	13,2
1731			52,0	87,0	+	5,5	13,5
1732			52,0	83,0	+	5,0	14,2
1730—1732					Mittelwerte	5,5	13,6
1724	12. IX. bis 8. X. 1929	Mit HCl hydrolysiertes Hafermehl	55,0	93,5	0	5,8	13,6
1725			56,0	92,0	0	5,5	14,0
1726			49,0	84,0	0	5,8	15,5
1724—1726					Mittelwerte	5,7	14,4

Tabelle 2.

1769	8. XI. bis 5. XII. 1929	Hafermehl	45,0	68,5	+	4,1	12,8
1770			49,0	83,0	+	2,3	12,2
1771			51,0	93,5	++	3,9	—
1769—1771					Mittelwerte	3,4	12,5
1772	8. XI. bis 5. XII. 1929	Hafermehl + NaCl	51,0	82,5	0	5,4	14,5
1773			47,5	75,0	0	4,5	14,2
1774			44,0	74,5	0	—	12,8
1772—1774					Mittelwerte	5,0	13,8
1775	8. XI. bis 5. XII. 1929	Hydrolysiertes Hafermehl	57,5	99,0	0	5,5	13,2
1776			51,5	86,0	0	6,6	13,3
1777			52,5	96,5	0	5,0	13,3
1775—1777					Mittelwerte	5,7	13,3

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Prot.-Nr.	Versuchsdauer	Mehlzusatz	Anfangs-Gewicht	Schluß-Gewicht	Röntgenbefund	Anorg. Serum-P mg%	Knochenkalk %
1831	7. XII. bis 3. I. 1930	Maismehl	58,0	87,5	+++	2,2	11,0
1832			62,0	93,5	+++	1,7	10,1
1833			60,0	99,0	++	2,1	12,9
1831—1833					Mittelwerte	2,0	11,3
1834	7. XII. 1929 bis 3. I. 1930	Maismehl + NaCl	55,0	77,5	+++	1,7	11,3
1835			53,0	80,0	+++	2,3	9,3
1836			57,5	78,0	+++	2,2	11,1
1834—1836					Mittelwerte	2,1	10,6
1828	7. XII. 1929 bis 3. I. 1930	Hydrolysiertes Maismehl	54,5	90,0	+	3,6	11,8
1829			56,5	89,0	+	3,1	11,9
1830			60,0	103,0	+	3,3	11,4
1828—1830					Mittelwerte	3,3	11,7

Tabelle 3.

1810	15. XI. bis 12.XII.1929	Vollweizenmehl	41,5	74,0	++	2,6	9,7
1811			44,5	71,0	+	4,4	12,1
1812			46,5	88,0	++	3,3	10,9
1810—1812					Mittelwerte	3,4	10,9
1807	15. XI. bis 12.XII.1929	Vollweizenmehl + NaCl	42,5	83,5	+	4,8	10,3
1808			42,0	72,0	+	4,6	—
1809			42,5	86,0	+	4,5	10,6
1807—1809					Mittelwerte	4,6	10,5
1804	15. XI. bis 12.XII.1929	Hydrolysiertes Vollweizenmehl	46,5	89,5	0	5,8	14,9
1805			47,5	88,0	0	6,3	13,6
1806			52,0	101,0	0	5,3	13,2
1804—1806					Mittelwerte	5,8	13,9
1822	7. XII. 1929 bis 3. I. 1930	Weizenstärke	57,0	72,0	++	1,7	10,5
1823			57,5	75,0	++	1,9	11,6
1824			55,0	77,0	++	1,8	11,5
1822—1824					Mittelwerte	1,8	11,2
1825	7. XII. 1929 bis 3. I. 1930	Weizenstärke + NaCl	53,0	66,0	++	2,0	11,7
1826			57,0	75,0	++	1,8	10,5
1827			52,0	74,5	++	2,4	10,5
1825—1827					Mittelwerte	2,1	10,9
1828	7. XII. 1929 bis 3. I. 1930	Hydrolysierte Weizenstärke	54,0	65,5	Spur	2,0	13,7
1829			55,0	63,5	+	1,7	11,8
1830			57,0	65,0	+	2,8	13,0
1828—1830					Mittelwerte	2,2	12,8

Tabelle 4.

Prot.-Nr.	Versuchsdauer	Zuckerzusatz	Anfangs-Gewicht	Schluß-Gewicht	Röntgenbefund	Anorg. Serum-P mg%	Knochenkalk %
1934	8. II. bis	Nährzucker	64,0	75,0	++	1,9	11,3
1936	6. III. 1930		60,5	64,0	++	1,8	10,3
1934, 1936				Mittelwerte		1,85	10,8
1931	8. II.	Nährzucker	58,0	70,0	+	3,3	13,9
1932	bis	+ NaCl	65,0	82,0	θ	3,0	12,8
1933	6. III. 1930		64,5	96,0	+	3,7	13,1
1931—1933				Mittelwerte		3,3	13,3
1928	8. II. bis	Hydrolysierter	48,5	60,0	+	2,5	11,3
1930	6. III. 1930	Nährzucker	46,0	59,0	+	2,0	12,5
1928, 1930				Mittelwerte		2,75	11,9
1943	8. II. bis	Traubenzucker	56,0	66,0	+++	1,7	8,9
1945	6. III. 1930		51,0	64,0	+++	1,8	8,7
1943, 1945				Mittelwerte		1,75	8,8
1940	8. II.	Traubenzucker	46,0	52,0	+++	2,1	10,0
1941	bis	+ NaCl	55,0	64,0	+++	2,8	10,5
1942	6. III. 1930		52,0	55,0	+++	2,0	9,0
1940—1942				Mittelwerte		2,3	9,8
1937	8. II. bis	Traubenzucker	63,5	86,0	+++	2,6	11,9
1939	6. III. 1930	mit HCl gekocht	58,0	61,0	+++	2,2	9,2
1937, 1939				Mittelwerte		2,4	10,5
1849	14. XII. 1929	Kochzucker	65,0	73,0	+++	1,5	—
1850	bis 10. I. 1930		63,5	85,0	+++	2,0	—
1849, 1850				Mittelwert		1,75	
1851	14. XII. 1929	Kochzucker	50,0	66,0	+++	1,9	—
1852	bis	+ NaCl	49,0	66,5	+++	1,3	—
1853	10. I. 1930		51,0	74,0	+++	1,9	—
1851—1853				Mittelwert		1,7	

üblichen Kreidezusatz in diesen Kostformen bewirkten Kalküberschuß, vernachlässigt werden kann. Würden die Mehle nur auf dem Umwege über eine Verschiebung des Quotienten $\frac{Ca}{P}$ die rachitogene Fähigkeit einer Diät bestimmen, so müßten sie nach ihrem P-Gehalt in einer Reihe einzuordnen sein. Daß dem jedoch nicht so ist, zeigt uns allein schon der Vergleich der P-Analysen in den Mehlen mit den Versuchsergebnissen, die ohne Nivellierung des Quotienten $\frac{Ca}{P}$ erzielt wurden. Der P-Gehalt (bestimmt nach nasser Veraschung in der üblichen Weise) der für die in den Tab. 1—6 zusammengestellten Versuche verwendeten Mehlarten betrug beim

Hafermehl . . . . . 0,334 bzw. 0,288% P in 2 verschiedenen Proben
Gerstenmehl 0,319%
Vollweizenmehl 0,299%
Maismehl 0,148%
Reismehl 0,116%

Besonders auffallend ist, daß das Maismehl, obgleich an P noch reicher als das Reismehl, den stärksten rachitogenen Effekt auszuüben vermag, und daß das Hafermehl trotz seines höchsten P-Gehaltes stärker rachitogen wirkt als das Vollweizenmehl oder das Gerstenmehl, das in diesem ersten Versuch (Tab. 6) sogar die Entstehung der Rachitis zu hemmen scheint.

Tabelle 5.

Prot.-Nr.	Versuchsdauer	Diät	Anfangs-Gewicht	Schluß-Gewicht	Röntgenbefund	Anorg. Serum-P mg%	Knochenkalk %
1718	29. VIII. bis 19. IX. 1929	Modifizierte Steenbock-Diät Nr. 2965	46,0	56,5	+++	2,3	—
1719			51,0	57,0	+++	1,8	—
1720			53,0	65,0	+++	1,8	—
1718—1720					Mittelwert	1,9	
1712	29. VIII. bis 19. IX. 1929	Dito + 3% NaCl	64,5	72,0	++	3,0	—
1713			48,5	60,5	++	2,5	—
1714			54,0	70,0	++	3,5	—
1712—1714					Mittelwert	3,0	
1748	19. IX. bis 15. X. 1929	Modifizierte Steenbock-Diät Nr. 2965	49,5	62,0	+++	1,9	8,8
1749			47,0	62,5	+++	1,6	8,9
1750			53,5	61,0	+++	1,7	10,6
1748—1750					Mittelwerte	1,7	9,4
1742	19. IX. bis 15. X. 1929	Dito + 5% NaCl	60,5	78,0	+++	2,4	9,6
1743			59,5	83,5	+++	2,5	9,2
1744			53,5	72,5	+++	2,2	9,4
1742 -1744					Mittelwerte	2,4	9,4
1751	19. IX. bis 15. X. 1929	Modifizierte Steenbock-Diät Nr. 2965	48,0	58,0	+++	1,6	10,4
1752			52,5	62,0	+++	1,4	10,0
1753			57,0	66,5	+++	2,0	9,4
1751—1753					Mittelwerte	1,7	9,9
1745	19. IX. bis 15. X. 1929	Dito + 5% NaCl	48,0	71,0	+++	2,9	9,7
1746			49,0	64,5	+++	1,6	8,7
1747			48,0	67,0	+++	2,4	8,9
1745—1747					Mittelwerte	2,3	9,1

Die Unterschiede in den rachitogenen Eigenschaften der verschiedenen Mehlarten werden auch durch Nivellierung ihres P-Gehaltes auf den höchsten, im Hafermehl bestimmten Wert mit Hilfe von Phosphatzusätzen ($Na_2HPO_4 \cdot 12\,H_2O$) nicht völlig wettgemacht. Wir sehen

Tabelle 6.

Prot.-Nr.	Versuchsdauer	Mehlzusatz	Anfangs-	Schluß-	Röntgenbefund	Anorg. Serum-P mg%	Knochenkalk %
			Gewicht				
1866	4. I.	Maismehl	60,0	96,5	+++	2,5	9,8
1867	bis		57,0	92,0	+++	2,3	10,0
1868	30. I. 1930		63,0	101,0	+++	1,8	10,3
1866—1868					Mittelwerte	2,2	10,0
1878	4. I. bis	Hafermehl	55,0	68,0	+	2,2	—
1879	30. I. 1930		55,0	67,5	++	3,1	13,9
1878, 1879					Mittelwerte	2,7	—
1875	4. I.	Reismehl	65,0	116,0	+	2,2	12,6
1876	bis		68,0	91,5	++	2,0	—
1877	30. I. 1930		70,0	104,0	++	2,1	12,0
1875—1877					Mittelwerte	2,1	12,3
1881	4. I.	Gerstenmehl	53,0	65,0	0	4,8	14,8
1882	bis		60,0	80,0	0	6,2	14,6
1883	30. I. 1930		61,0	92,0	0	6,2	14,8
1881—1883					Mittelwerte	5,7	14,7
1884	4. I.	Vollweizenmehl	45,0	70,5	Sp.	4,8	14,1
1885	bis		45,5	81,0	+	3,2	12,8
1886	30. I. 1930		46,0	70,0	+	3,6	13,4
1884—1886					Mittelwerte	3,9	13,4

Tabelle 7.

1988	1. III.	Hafermehl	52,5	113,0	+++	4,2	10,7
1989	bis		43,0	72,0	+++	2,8	11,3
1990	26. III. 1930		47,5	95,0	+++	2,4	8,8
1988—1990					Mittelwerte	3,1	10,3
1977	1. III. bis	Maismehl	50,0	93,0	+++	3,6	12,0
1978	25. III. 1930		48,0	91,0	+++	2,8	8,4
1977—1978					Mittelwerte	3,2	10,2
1985	1. III.	Reismehl	53,5	106,0	++	2,8	11,8
1986	bis		53,0	97,0	+	3,4	12,5
1987	26. III. 1930		48,0	90,0	+++	3,1	11,3
1985—1987					Mittelwerte	3,1	11,9
1982	1. III. bis	Kartoffelmehl	45,0	65,0	+	3,6	13,6
1983	26. III. 1930		53,5	89,0	+	3,6	10,4
1982, 1983					Mittelwerte	3,6	12,0
1991	1. III.	Gerstenmehl	47,5	82,0	Sp.	5,0	13,9
1992	bis		50,5	89,0	+	4,1	12,7
1993	26. III. 1930		44,0	70,0	0	3,8	14,5
1991—1993					Mittelwerte	4,3	13,7

Tabelle 7 (Fortsetzung).

Prot.-Nr.	Versuchsdauer	Mehlzusatz	Anfangs-Gewicht	Schluß-Gewicht	Röntgenbefund	Anorg. Serum-P mg%	Knochenkalk %
1994	1. III. bis 26. III. 1930	Vollweizenmehl	54,0	113,0	++	2,7	10,5
1995			53,0	95,0	Sp.	3,5	11,3
1996			49,5	99,0	+	3,5	12,0
1994—1996					Mittelwerte	3,2	11,3
1997	1. III. bis 26. III. 1930	Weizenmehl 00	62,0	93,0	++	2,6	—
1998			52,5	100,0	+	3,0	11,4
1999			68,0	113,0	+	3,6	11,9
1997—1999					Mittelwerte	3,1	11,7

Tabelle 8.

2003	8. III. bis 3. IV. 1930	Roggenmehl	41,0	63,0	+	2,5	11,5
2004			48,0	85,0	++	4,5	13,4
2005			45,0	83,0	+	3,8	12,8
2003—2005					Mittelwerte	3,6	12,6
1973	1. III. bis 26. III. 1930	Weizenstärke	45,0	75,0	+++	2,6	12,5
1974			47,0	88,0	+++	3,3	12,1
1975			46,0	90,0	+	3,8	12,8
1973—1975					Mittelwerte	3,2	12,5
2006	8. III. bis 3. IV. 1930	Nährzucker	47,0	81,0	0	5,2	14,4
2007			42,5	68,0	0	5,9	14,5
2008			45,0	62,0	0	5,9	14,4
2006—2008					Mittelwerte	5,7	14,4
1979	1. III. bis 26. III. 1930	Rohrzucker	50,0	70,0	Sp.	3,6	13,6
1980			53,0	68,0	0	3,6	15,0
1981			58,5	92,0	+	3,6	13,0
1979—1981					Mittelwerte	3,6	13,9

vielmehr (Tab. 7, 8), daß auch bei konstantem Quotienten $\frac{Ca}{P}$ die rachitogene Wirkung der Nahrung eine durchaus ungleichmäßige ist. Der stärkste rachitogene Effekt kommt auch bei dieser Versuchsanordnung dem Mais-, weiterhin dem Hafer-, und dem Reismehl zu, während bei Verwendung von Nähr- und von Rohrzucker — trotz des gleichen Quotienten $\frac{Ca}{P}$ — rachitische Veränderungen bei der Ratte entweder gar nicht oder nur in sehr abgeschwächter Form erzeugt werden können.

In den weiteren Versuchen mit „P-armer" Rachitis wurde die Nivellierung des Quotienten $\frac{Ca}{P}$ mit Hilfe der erforderlichen P-Zusätze allgemein durchgeführt, und mit dieser verbesserten Methodik auch die

Frage der Inaktivierung der Cerealien durch Säurehydrolyse erneut in Angriff genommen. Die erste entsprechende Reihe ist in den Tab. 9—11 enthalten. Außer dem Maismehl zeichnet sich in diesen Versuchen besonders noch das Roggenmehl, aber auch die Weizenstärke und das Gerstenmehl, von dem hier eine neue Sendung zur Anwendung kam, durch starke rachitogene Fähigkeiten aus, während durch Rohrzucker entweder keine oder nur recht geringfügige rachitische Veränderungen erzeugt werden konnten. Zusatz von Kochsalz vermochte wiederum bei den meisten Mehlarten die Entstehung der rachitischen Ossifikationsstörung deutlich zu hemmen, oder zumindest den Serum-P-, oder den Knochenkalkgehalt zu erhöhen. Säurehydrolyse der zugesetzten Mehle schwächte die rachitogenen Eigenschaften der Diät weitgehend, und zwar *über* den Kochsalzeffekt hinaus, ab.

Die Versuche wurden in weiterer Folge mit variierten Bedingungen, unter denen in erster Linie die Einstellung des Quotienten auf den bei der experimentellen Rattenrachitis als besonders zweckmäßig befundenen

Tabelle 9.

Prot.-Nr.	Versuchsdauer	Mehlzusatz	Anfangs-	Schluß-	Röntgenbefund	Anorg. Serum-P mg%	Knochenkalk %
			Gewicht				
2066	2. IV. bis 30. IV. 1930	Weizenstärke	52,5	76,0	++	2,5	13,7
2067			41,0	72,5	+++	2,0	9,9
2068			50,5	95,0	++	3,6	13,1
2066—2068					Mittelwerte	2,7	12,2
2063	2. IV. bis 30. IV. 1930	Weizenstärke + NaCl	46,0	82,0	+	3,2	14,6
2064			49,0	75,0	++	2,0	14,8
2065			50,0	100,0	++	2,6	13,3
2063—2065					Mittelwerte	2,6	14,2
2060	2. IV. bis 30. IV. 1930	Hydrolysierte Weizenstärke	44,0	64,0	Sp.	4,0	14,0
2061			51,8	88,0	+	3,2	12,9
2062			45,0	85,0	+	3,3	13,6
2060—2062					Mittelwerte	3,5	13,5
2075	2. IV. bis 30. IV. 1930	Maismehl	41,5	87,0	+++	3,1	12,4
2076			43,0	90,0	+++	2,8	12,0
2077			44,0	92,0	+++	2,6	11,5
2075—2077					Mittelwerte	2,8	12,0
2072	2. IV. bis 30. IV. 1930	Maismehl + NaCl	42,5	84,0	+	3,6	13,6
2073			53,0	100,0	++	3,8	13,5
2074			53,5	121,0	++	3,4	13,9
2072—2074					Mittelwerte	3,6	13,7
2069	2. IV. bis 30. IV. 1930	Hydrolysiertes Maismehl	46,0	132,0	Sp.	5,3	14,2
2070			43,0	101,0	Sp.	5,1	15,0
2071			43,0	133,0	++	4,7	13,0
2069—2071					Mittelwerte	5,0	14,1

Tabelle 10.

Prot.-Nr.	Versuchsdauer	Mehlzusatz	Anfangs-Gewicht	Schluß-Gewicht	Röntgenbefund	Anorg. Serum-P mg%	Knochenkalk %
2093	5. IV. bis 3. V. 1930	Roggenmehl	53,0	92,0	+++	2,6	8,3
2094			60,0	105,0	+++	2,6	8,0
2095			59,0	84,0	++	3,4	7,3
2093—2095					Mittelwerte	2,9	7,9
2090	5. IV. bis 3. V. 1930	Roggenmehl + NaCl	40,0	70,0	+++	3,0	11,9
2091			41,5	75,0	+++	2,6	11,0
2092			42,0	65,0	+++	2,9	12,0
2090—2092					Mittelwerte	2,8	11,6
2087	5. IV. bis 3. V. 1930	Hydrolysiertes Roggenmehl	53,5	70,0	Sp.	3,3	14,2
2088			61,5	82,0	Sp.	3,5	13,1
2089			53,0	72,0	Sp.	3,6	10,7
2087—2089					Mittelwerte	3,5	12,7
2084	5. IV. bis 3. V. 1930	Gerstenmehl	51,5	78,0	+++	—	10,9
2085			62,0	105,0	+++	—	9,0
2086			60,0	110,0	++	—	10,5
2084—2086					Mittelwert		10,1
2081	5. IV. bis 3. V. 1930	Gerstenmehl + NaCl	46,0	65,0	++	—	11,7
2082			53,0	95,0	+++	—	8,7
2083			63,0	110,0	+++	—	11,3
2081—2083					Mittelwert		10,6
2078	5. IV. bis 3. V. 1930	Hydrolysiertes Gerstenmehl	60,0	88,0	+	—	13,2
2079			57,5	69,0	Sp.	—	13,6
2080			62,0	87,0	0	—	14,9
2078—2080					Mittelwert		13,9

Wert 4:1 zu nennen ist, vielfach wiederholt. Bei richtiger Durchführung der Hydrolyse gelang es die in den ersten Versuchen erhobenen Befunde stets mit dem gleichen Ergebnis zu reproduzieren. Wegen der Einzelheiten verweisen wir auf die einschlägige Tab. 12—17.

Die makroskopischen und röntgenoskopischen Befunde gingen mit den Serum-P-Werten auch in diesen Versuchen recht gut parallel. Aus den in den Tab. 12—15 zusammengestellten Versuchen ergeben sich z. B. folgende Mittelwerte für den anorg. Serum-P

1. Hafermehl (aus 15 Einzelbestimmungen) . . 3,0 mg% P
   „ + NaCl (15) . . . . . 4,0 „ P
   „ nach Hydrolyse (12) . . . . . 5,1 „ P
2. Maismehl (11) . . . . . 2,8 „ P
   „ + NaCl (12) . . . . . 4,3 „ P
   „ nach Hydrolyse (10) . . . . . 4,9 „ P
3. Reismehl (10) . . . . . 3,6 „ P
   „ + NaCl (10) . . . . . 4,3 „ P
   „ nach Hydrolyse (9) . . . . . 5,6 „ P

Tabelle 11.

Prot.-Nr.	Versuchsdauer	Mehlzusatz	Anfangs-	Schluß-	Röntgenbefund	Anorg. Serum-P mg%	Knochenkalk %
			Gewicht				
2129	17. V. bis 12. VI. 1930	Weizenmehl 00	57,0	101,0	+	3,0	11,6
2130			54,0	80,0	++	2,6	12,8
2131			54,5	92,5	++	2,7	11,9
2129—2131					Mittelwerte	2,8	12,1
2126	17. V. bis 12. VI. 1930	Weizenmehl 00 + NaCl	56,0	105,0	++	3,5	11,7
2127			51,0	95,0	+	3,6	12,8
2128			56,0	91,0	++	3,5	14,1
2126—2128					Mittelwerte	3,5	12,9
2123	17. V. bis 12. VI. 1930	Hydrolysiertes Weizenmehl 00	50,0	99,0	Sp.	4,1	13,7
2124			52,0	97,0	θ	3,6	13,3
2125			51,0	102,0	θ	4,1	14,4
2123—2125					Mittelwerte	3,9	13,8
2111	5. IV. bis 3. V. 1930	Rohrzucker	53,5	85,0	θ	2,7	16,4
2112			56,5	90,0	+	2,8	14,6
2113			57,0	84,0	+	2,8	15,5
2111—2113					Mittelwerte	2,8	15,5
2108	5. IV. bis 3. V. 1930	Rohrzucker + NaCl	53,5	95,0	+	2,7	15,5
2109			60,0	98,0	θ	4,9	15,8
2110			54,5	83,0	θ	2,9	14,8
2108—2110					Mittelwerte	3,5	15,4
2105	5. IV. bis 3. V. 1930	Hydrolysierter Rohrzucker	56,0	77,0	θ	3,8	15,0
2106			51,0	78,0	θ	2,4	16,4
2107			60,0	108,0	θ	2,9	16,4
2105—2107					Mittelwerte	3,0	15,9

4. Weizenmehl 00 (10) . . . . . 3,4 mg% P
„ + NaCl (11) . . . . . 4,2 „ P
„ nach Hydrolyse (10) . . . . 6,0 „ P
5. Gerstenmehl (7) . . . . . 3,2 „ P
„ + NaCl (7) . . . . . 4,4 „ P
„ nach Hydrolyse (5) . . . . . 5,6 „ P

Wir sehen also, daß bei gleichbleibendem „rachitogenen“ Quotienten $\frac{Ca}{P} = 4:1$ auch ohne Zufuhr des spezifischen Rachitisschutzstoffes allein durch verstärktes NaCl-Angebot und noch mehr durch HCl-Hydrolyse der Mehlzusätze in der Diät *nicht nur die rachitische Ossifikationsstörung günstig beeinflußt wird, sondern auch der Serum-P-Gehalt gesteigert werden kann.* Wir verzeichnen also die gleichen Veränderungen, die uns bei der experimentellen Rattenrachitis auch von der Verabreichung des D-Vitamins geläufig sind.

Prot.-Nr.	Versuchsdauer	Mehlzusatz	Anfangs- Gewicht	Schluß- Gewicht	Röntgenbefund	Anorg. Serum-P mg%
I. 7	6. VIII.		47,0	74,5	++	4,1
I. 8	bis	Hafermehl	45,0	74,5	+++	3,8
I. 9	31. VIII. 1932		50,0	66,5	+	3,8
I. 4	6. VIII. bis	Hafermehl	47,5	72,0	++	4,7
I. 5	31. VIII. 1932	+ NaCl	52,7	91,0	++	4,0
I. 1	6. VIII. bis 31. VIII. 1932	Hydrolysiertes Hafermehl	43,5	79,0	Sp.	5,0
I. 16	6. VIII.		45,5	75,0	++	4,2
I. 17	bis	Reismehl	46,5	75,0	+	5,2
I. 18	31. VIII. 1932		50,5	78,5	+	3,3
I. 13	6. VIII.		49,5	81,5	+	4,5
I. 14	bis	Reismehl + NaCl	47,0	81,5	Sp.	5,6
I. 15	31. VIII. 1932		51,5	82,5	Sp.	5,6
I. 10	6. VIII. bis 31. VIII. 1932	Hydrolysiertes Reismehl	49,0	79,0	—	5,9
I. 26	6. VIII. bis 31. VIII. 1932	Kartoffelmehl	50,0	70,0	++	5,0
I. 24	6. VIII. bis 31. VIII. 1932	Kartoffelmehl + NaCl	60,5	80,0	++	4,5
I. 82	8. VIII. bis	Hydrolysiertes	50,3	74,0	—	6,3
I. 83	1. IX. 1932	Kartoffelmehl	49,0	77,0	—	8,0
I. 35	8. VIII. bis	Maismehl	37,5	68,0	+++	3,6
I. 36	1. IX. 1932		37,5	65,0	+++	3,5
I. 31	8. VIII.		47,0	70,0	+	5,9
I. 32	bis	Maismehl + NaCl	44,0	74,0	—	5,1
I. 33	1. IX. 1932		42,0	54,0	—	4,7
I. 28	8. VIII. bis	Hydrolysiertes	43,5	56,0	—	6,2
I. 30	1. IX. 1932	Maismehl	40,0	62,0	—	5,6
I. 43	6. VIII. bis	Gerstenmehl	35,0	75,0	+++	4,0
I. 44	2. IX. 1932		33,0	55,0	+++	3,3
I. 40	6. VIII. bis	Gerstenmehl	37,5	68,0	+	5,6
I. 41	bis	+ NaCl	43,0	80,0	++	4,0
I. 42	2 IX. 1932		36,0	76,0	+	4,6
I. 37	6. VIII. bis	Hydrolysiertes	36,0	49,0	—	5,6
I. 38	2. IX. 1932	Gerstenmehl	34,0	71,0	—	5,3
I. 52	6. VIII.		53,0	92,0	++	4,8
I. 53	bis	Weizenmehl 00	55,0	108,0	++	4,1
I. 54	2. IX. 1932		50,0	53,0	+	4,1
I. 49	6. VIII.		42,0	82,0	+	5,2
I. 50	bis	Weizenmehl 00 + NaCl	45,0	77,0	++	4,5
I. 51	2. IX. 1932		40,0	47,0	++	3,8
I. 46	6. VIII.		43,0	102,0	—	6,2
I. 47	bis	Hydrolysiertes Weizenmehl	47,0	75,0	—	5,9
I. 48	2. IX. 1932		49,0	79,0	—	5,7
I. 124	8. VIII.		50,0	62,0	—	5,1
I. 125	bis	Rohrzucker	59,0	82,0	—	5,7
I. 126	1. IX. 1932		54,0	66,0	—	5,1

Prot.-Nr.	Versuchsdauer	Mehlzusatz	Anfangs- Gewicht	Schluß- Gewicht	Röntgenbefund	Anorg. Serum-P mg%
I. 59	8. VIII. bis 2. IX. 1932	Rohrzucker	64,0	67,0	—	5,6
I. 123		+ NaCl	55,0	61,0	—	6,6
I. 56	8. VIII. bis 2. IX. 1932	Hydrolysierter Rohrzucker	65,5	94,0	—	5,6
I. 118			62,0	80,0	—	6,6
I. 120			62,0	78,0	—	7,5
		Tabelle 13.				
I. 69	20. VIII. bis 15. IX. 1932	Hafermehl	47,0	86	+++	2,5
I. 70			35,0	42	+++	2,3
I. 110	8. IX. bis 4. X. 1932	Hafermehl	40,0	53	++	2,3
I. 111			43,0	55	+++	2,3
I. 112			41,0	51	++	2,3
I. 68	20. VIII. bis 15. IX. 1932	Hafermehl + NaCl	49,0	64	++	4,3
I. 107	8. IX. bis 4. X. 1932	Hafermehl + NaCl	40,0	54	++	3,8
I. 108			42,0	56	+	3,2
I. 109			44,5	64	++	2,9
I. 64	20. VIII. bis 15. IX. 1932	Hydrolysiertes Hafermehl	46,0	73	—	5,0
I. 65			46,0	78	+	4,9
I. 76	20. VIII. bis 15. IX. 1932	Reismehl	40,0	60	+++	3,7
I. 73	20. VIII. bis 15. IX. 1932	Reismehl	48,0	73	+++	2,9
I. 74		+ NaCl	48,0	91	+++	4,0
I. 71	20. VIII. bis 15. IX. 1932	Hydrolysiertes Reismehl	45,0	55	—	5,6
I. 72			50,0	57	—	5,6
I. 104	20. VIII. bis 15. IX. 1932	Weizenmehl	45,0	54	+++	2,6
I. 101	20. VIII. bis 15. IX. 1932	Weizenmehl 00	49,0	55	+++	3,7
I. 102		+ NaCl	49,0	70	+++	4,0
I. 99	20. VIII. bis 15. IX. 1932	Hydrolysiertes Weizenmehl	40,0	45	—	6,6
I. 100			40,0	45	—	7,1
I. 89	20. VIII. bis 15. IX. 1932	Maismehl	40,0	73	+++	2,9
I. 90			40,0	62	+++	2,8
I. 119	8. IX. bis 4. X. 1932	Maismehl	37,0	50	++	2,2
I. 120			44,5	58	++	2,8
I. 87	20. VIII. bis 15. IX. 1932	Maismehl + NaCl	49,0	52	—	4,1
I. 117	8. IX. bis 4. X. 1932	Maismehl + NaCl	44,0	53	—	5,3
I. 118			40,0	52	—	4,5
I. 85	20. VIII. bis 15. IX. 1932	Hydrolysiertes Maismehl	48,0	61	—	6,6
I. 86			40,0	42	—	5,9
I. 97	20. VIII. bis 15. IX. 1932	Gerstenmehl	42,0	73	+++	2,9
I. 98			44,0	57	++	3,0
I. 95	20. VIII. bis 15. IX. 1932	Gerstenmehl + NaCl	49,0	72	++	4,5
I. 93	20. VIII. bis 15. IX. 1932	Hydrolysiertes Gerstenmehl	44,0	60	—	6,6

Tabelle 14.

Prot.-Nr.	Versuchsdauer	Mehlzusatz	Gewicht Anfangs-	Gewicht Schluß-	Röntgenbefund	Anorg. Serum-P mg%
I. 332	31. X. bis 24. XI. 1932	Hafermehl	47	82	+++	3,7
I. 333			42	62	+++	2,9
I. 334			47	81	+++	3,0
I. 329	31. X. bis 24. XI. 1932	Hafermehl + NaCl	42	65	++	4,0
I. 330			42	72	+++	3,7
I. 331			40	65	+	5,1
I. 326	31. X. bis 24. XI. 1932	Hydrolysiertes Hafermehl	41	70	+	6,0
I. 327			41	66	+	5,6
I. 328			41	70	++	3,3
I. 341	31. X. bis 24. XI. 1932	Reismehl	42	60	+++	3,7
I. 342			40	50	+++	2,3
I. 343			35	52	+++	3,0
I. 338	31. X. bis 24. XI. 1932	Reismehl + NaCl	40	65	+	5,4
I. 339			37	43	+	3,9
I. 335	31. X. bis 24. XI. 1932	Hydrolysiertes Reismehl	40	60	—	6,6
I. 336			41	55	—	6,6
I. 337			44	67	+	5,4
I. 350	31. X. bis 24. XI. 1932	Maismehl	43	54	+++	2,6
I. 351			42	52	+++	2,7
I. 352			40	57	+++	2,0
I. 347	31. X. bis 24. XI. 1932	Maismehl + NaCl	42	56	+++	3,3
I. 348			45	71	+++	2,6
I. 349			45	71	+++	4,0
I. 344	31. X. bis 24. XI. 1932	Hydrolysiertes Maismehl	42	52	++	3,2
I. 345			42	55	++	3,5
I. 346			43	59	++	3,9
I. 359	31. X. bis 25. XI. 1932	Weizenmehl 00	45	71	++	3,5
I. 360			46	72	++	3,0
I. 361			47	71	++	3,2
I. 356	31. X. bis 25. XI. 1932	Weizenmehl 00 + NaCl	32	52	++	4,5
I. 357			30	52	++	4,2
I. 358			30	54	++	4,3
I. 354	31. X. bis 25. XI. 1932	Hydrolysiertes Weizenmehl	37	54	—	5,6
I. 355			32	43	—	7,1

Tabelle 15.

I. 657	31. I. bis 25. II. 1933	Hafermehl	36	62	+++	2,9
I. 658			33	48	+++	3,8
I. 777	2. III. bis 28. III. 1933	Hafermehl	40	72	+++	2,5
I. 778			35	52	++	3,2
I. 653	31. I. bis 25. II. 1933	Hafermehl + NaCl	38	64	+	4,7
I. 654			32	58	+	3,9
I. 655			35	56	+	3,5

Tabelle 15 (Fortsetzung).

Prot.-Nr.	Versuchsdauer	Mehlzusatz	Anfangs-Gewicht	Schluß-Gewicht	Röntgenbefund	Anorg. Serum-P mg%
I. 773	2. III. bis 28. III. 1933	Hafermehl + NaCl	39	69	+	3,7
I. 774			38	58	+	3,9
I. 775			39	61	++	4,5
I. 749	2. III. bis 28. III. 1933	Hydrolysiertes Hafermehl	40	58	—	6,3
I. 750			41	61	Sp.	6,3
I. 751			38	49	—	5,0
I. 770			37	62	—	5,1
I. 771			38	74	+	4,3
I. 772			34	58	—	4,9
I. 794	18. III. bis 16. IV. 1933	Reismehl	37	57	+++	3,5
I. 795			43	87	+++	3,3
I. 796			45	75	+++	3,3
I. 791	18. III. bis 16. IV. 1933	Reismehl + NaCl	37	63	+	4,2
I. 792			36	60	+	3,4
I. 793			37	68	+	3,7
I. 788	18. III. bis 16. IV. 1933	Hydrolysiertes Reismehl	42	62	—	5,1
I. 789			45	72	—	4,8
I. 790			41	65	—	5,2
I. 767	2. III. bis 28. III. 1933	Gerstenmehl	40	65	+++	3,1
I. 768			40	65	+++	2,8
I. 769			38	60	+++	3,1
I. 764	2. III. bis 28. III. 1933	Gerstenmehl + NaCl	28	43	—	4,6
I. 765			28	44	+	4,0
I. 766			29	47	+	3,5
I. 761	2. III. bis 28. III. 1933	Hydrolysiertes Gerstenmehl	38	62	—	5,1
I. 762			32	44	—	5,3
I. 759	1. III. bis 27. III. 1933	Maismehl	37	69	+++	2,4
I. 760			30	45	+++	3,0
I. 755	1. III. bis 27. III. 1933	Maismehl + NaCl	39	63	—	4,7
I. 756			41	74	++	2,6
I. 757			37	58	—	4,9
I. 752	1. III. bis 27. III. 1933	Hydrolysiertes Maismehl	34	47	—	4,8
I. 753			35	47	Sp.	4,5
I. 754			34	47	—	5,1
I. 803	18. III. bis 16. IV. 1933	Weizenmehl 00	47	89	++	3,1
I. 804			40	57	+++	2,8
I. 805			48	82	+++	2,8
I. 800	18. III. bis 16. IV. 1933	Weizenmehl 00 + NaCl	44	64	++	3,5
I. 801			46	77	++	3,7
I. 802			44	79	—	5,3
I. 797	18. III. bis 16. IV. 1933	Hydrolysiertes Weizenmehl 00	43	55	—	5,8
I. 798			44	85	—	4,9
I. 799			46	67	—	5,0

Tabelle 17 (Fortsetzung).

Prot.-Nr.	Versuchsdauer	Mehlzusatz	Anfangs-Gewicht	Schluß-Gewicht	Röntgenbefund	Anorg. Serum-P mg%
I. 740	1. III. bis 24. III. 1933	Weizenmehl 00 + NaCl	39	68	—	4,6
I. 741			34	40	—	4,8
I. 742			35	43	—	5,6
I. 740—742					Mittelwert	5,0
I. 734	1. III. bis 24. III. 1933	Hydrolysiertes Weizenmehl 00	32	64	—	5,1
I. 735			37	64	—	5,3
I. 736			33	66	—	6,3
I. 737			34	65	—	5,4
I. 738			34	56	—	4,9
I. 739			35	68	—	6,4
I. 734—739					Mittelwert	5,7

Bevor wir in die Diskussion der erhaltenen Ergebnisse eintreten, soll noch kurz über Untersuchungen zur gleichen Frage unter Zuhilfenahme der „Ca-armen" Rachitis berichtet werden. Bedauerlicherweise ist es uns trotz sehr ausgedehnter Versuchreihen und mannigfaltig variierter Bedingungen nicht geglückt, rachitische Veränderungen bei „Ca-armer" Ernährung, d. h. bei einem niedrigen Quotientwert $\frac{Ca}{P}$ in der Diät mit ausreichender Konstanz und Regelmäßigkeit zu reproduzieren. Nur in 2 größeren Versuchsreihen erzielten wir mit einer „Ca-armen" Diät verwertbare Resultate, während bei späterer Wiederholung rachitische Veränderungen trotz der gleichen Bedingungen nicht mehr in Erscheinung traten. Die Diät bestand aus:

222,5 g Casein
717,5 g Mehl
40,0 g Hefe
20,0 g Salzgemisch
5,0 g Butter

Sowohl ohne (Tab. 18) als mit (Tab. 19) Nivellierung des Quotienten $\frac{Ca}{P}$ in der Diät konnten wir wenigstens in den erwähnten 2 Versuchsreihen feststellen, daß die verschiedenen Mehlarten auch bei der Ca-armen Rachitis keineswegs gleichmäßig rachitogen wirken. Wiederum begann die Reihe mit dem Mais- und Hafermehl, dem dann der Nährzucker, Reismehl und die anderen angewandten Mehl- und Zuckerarten folgten. Unter Berücksichtigung der von *Mellanby* und seinen Mitarbeitern grade für die „Ca-arme" Rachitis der Hunde und der Ratte nachgewiesenen Inaktivierung der Cerealien durch Säurehydrolyse liefern die von uns erhobenen, wenn auch spärlichen Befunde eine wichtige Ergänzung zu den viel zahlreicheren Ergebnissen betreffs der Cerealien-

Tabelle 18.

Prot.-Nr.	Versuchsdauer	Mehlzusatz	Anfangs-Gewicht	Schluß-Gewicht	Röntgenbefund	Serum-Ca mg%	Knochenkalk %
1904	1. II. bis 26. II. 1930	Weizenstärke	64	136	0	7,0	—
1905			54	115	Sp.	7,0	—
1906			46,5	102	0	9,0	—
1907	1. II. bis 26. II. 1930	Maismehl	57	120	++	5,7	11,0
1908			55	129	++	6,2	11,5
1909			56	94	+	6,2	—
1919	1. II. bis 26. II. 1930	Hafermehl	55	110	+	5,6	11,8
1920			58	95	Sp.	6,2	11,8
1921			57	96	+	6,6	12,2
1916	1. II. bis 26. II. 1930	Reismehl	63	124	+	5,6	11,8
1917			60	97	Sp.	5,6	12,3
1918			59	80	Sp.	5,7	13,5
1922	1. II. bis 26. II. 1930	Gerstenmehl	50	131	0	9,6	—
1923			55	113	0	10,8	13,0
1924			53	135	0	9,0	12,8
1925	1. II. bis 26. II. 1930	Vollweizenmehl	51	115	0	8,0	12,9
1926			57	118	0	9,0	12,3
1927			56	123	0	10,4	12,4
1910	1. II. bis 26. II. 1930	Rohrzucker	48	75	0	7,4	12,9
1911			63	109	Sp.	7,4	13,4
1912			62	78	0	6,4	—

wirkung bei der „P-armen" Rachitis. Insbesondere erscheint angesichts des gleichen Verhaltens der Cerealien bei der P- und Ca-armen Rachitis der Mechanismus ihrer Wirkung in einem besonderen Licht. Aus den Versuchen bei der P-armen Rachitis hätte man vielleicht noch den Schluß ziehen können, daß die Differenzen in der rachitogenen Wirkung der Cerealien und ihre Inaktivierung durch Kochen mit HCl auf ihren verschiedenen Gehalt an organischen und anorganischen P-Verbindungen beruhen. Die organischen P-Verbindungen sollten dabei ganz oder zumindest teilweise antirachitisch inert sein. In dem durch nasse Veraschung bestimmten Gesamt-P-Wert kommt dieser vom physiologischen Standpunkte aus wichtige, ja entscheidende Unterschied nicht zum Ausdruck. Durch Säurehydrolyse werden nun aus den organischen P-Verbindungen anorganische Phosphate in Freiheit gesetzt, die dann ihrerseits antirachitisch aktiv sind und auf diese Weise den rachitogenen Effekt der betreffenden Mehlart herabsetzten. Diese für die „P-arme" Rachitis recht plausibel erscheinende Erklärung versagt jedoch bei der „Ca-armen" Rachitis, bei der aus dem gleichen Grunde die reziproke Reihe Geltung haben müßte. So gewinnt aber die ursprüngliche Mellanbysche Annahme von der Existenz eines besonderen

Tabelle 19.

Prot.-Nr.	Versuchsdauer	Mehlzusatz	Anfangs-Gewicht	Schluß-Gewicht	Röntgenbefund	Serum-Ca-mg%
2021	22. III. bis 16. IV. 1930	Weizenstärke	49,0	80,0	+	5,3
2022			44,0	72,5	+	5,0
2023			58,0	84,0	++	5,0
2024	22. III. bis 22. IV. 1930	Maismehl	57,0	106,0	++	5,7
2025			43,0	110,0	++	5,5
2026			42,0	93,0	++	5,2
2036	22. III. bis 16. IV. 1930	Hafermehl	45,0	86,0	++	5,7
2037			43,0	83,5	++	5,3
2038			50,0	90,0	++	5,5
2033	22. III. bis 16. IV. 1930	Reismehl	50,0	77,0	+	5,7
2034			55,0	100,0	+	5,0
2035			49,0	76,5	++	5,0
2039	22. III. bis 16. IV. 1930	Gerstenmehl	52,0	102,0	Sp.	6,0
2040			54,0	128,0	+	5,7
2041			48,0	85,0	+	5,0
2092	22. III. bis 16. IV. 1930	Vollweizenmehl	52,0	96,0	+	6,0
2043			43,0	84,0	+	5,2
2044			50,5	107,0	+	6,0
2045	22. III. bis 16. IV. 1930	Weizenmehl 00	42,0	85,0	Sp.	6,7
2046			57,5	132,0	Sp.	7,0
2047			50,0	107,0	+	5,3
2048	12. III. bis 16. IV. 1930	Roggenmehl	44,0	66,5	0	—
2049			56,0	115,0	+	—
2050			50,0	93,0	+	—
2030	22. III. bis 16. IV. 1930	Kartoffelmehl	42,0	75,0	Sp.	5,7
2031			59,0	95,0	Sp.	6,7
2032			43,5	86,5	Sp.	5,8
2057	22. III. bis 16. IV. 1930	Bananenmehl	63,0	107,0	0	6,3
2058			68,0	123,0	Sp.	5,7
2059			59,0	108,0	+	5,5
2051	22. III. bis 16. IV. 1930	Nährzucker	56,0	81,0	++	5,0
2052			52,5	81,5	++	5,2
2053			49,5	80,0	++	5,2
2027	22. III. bis 16. IV. 1930	Rohrzucker	55,0	73,0	+	5,6
2028			49,0	48,0	Sp.	5,5
2029			43,0	58,0	+	5,2

rachitogenen Stoffes, eines Toxamins in den Cerealien erheblich an Bedeutung und Wahrscheinlichkeit. Freilich gelang es uns bisher in zahlreichen, auf diese Frage gerichteten Untersuchungen nicht, für die Gegenwart dieses Toxamins auch echte materielle Beweise zu gewinnen.

An der Tatsache der verschiedenen, vom Quotienten $\frac{Ca}{P}$ unabhängigen

Wirkung der Cerealien ändert jedoch das vorläufig negative Ergebnis dieser Befunde nichts. Dies um so weniger, als sie auch durch neuere Veröffentlichungen gestützt werden kann. So haben *Steenbock*, *Black* und *Thomas*[1] — in Übereinstimmung mit unseren eignen Versuchsergebnissen — zeigen können, daß unter den 3 Mehlarten, Hafer, Mais- und Weizenmehl die Kalkeinlagerung in die Knochen bei der Ratte am stärksten durch das Maismehl, am wenigsten durch das Weizenmehl gehemmt wird. Ausgleich des Quotienten $\frac{Ca}{P}$ vermag diese Unterschiede nur zu einem gewissen Teil, jedoch nicht völlig zu beheben, so daß die erwähnten Autoren geneigt sind, diese differente Wirkung auf einen vom Quotienten $\frac{Ca}{P}$, d. h. von der Ca- und P-Verteilung in den Mehlen verschiedenen Faktor zu beziehen.

Auch nach *Ruyter de Wildt* und *Brouwer*[2] ist die rachitogene Wirkung des Maismehles stärker als die anderer Mehlarten. Die nach in unsern ersten Versuchen (Tab. 7) beobachtete besonders schwache rachitogene Fähigkeit des Gerstenmehles möchten die genannten Autoren auf geringe Vitamin-D-Spuren beziehen. In anderen Gerstenmehlproben können aber diese nach eigenen Erfahrungen auch fehlen.

Ob die von *Mirvish*[3] durch Digerierung von Weizen-, Hafer- und Maismehl mit 0,1% HCl gewonnene, bei Kaninchen nach parenteraler Zufuhr serumkalksenkende Substanz — Calcovarin genannt — mit dem *Mellanby*schen Toxamin identisch bzw. verwandt sei, kann erst durch weitere entsprechende Versuche entschieden werden. Angesichts der außerordentlichen Labilität des Serumkalkgehaltes beim Kaninchen möchten wir den von *Mirvish* mitgeteilten Beobachtungen keine größere Bedeutung beimessen.

Nach *H. B. Burton*[4] und nach *Nitzescu*, *Popoviciu* und *Oprean*[5] verschlechtert Mehlzufuhr (Hafer- bzw. Maismehl) die Kalk- und Phosphatbilanz auch beim Kind. *Nitzescu*, *Popoviciu* und *Oprean*[5] sprechen sogar von einem auch für den Menschen nachweisbaren und gültigen rachitogenen Effekt des Maismehls, der durch D-Vitamin vollauf kompensiert werden kann.

Im Gegensatz zum ungeklärten Mechanismus des eigentlichen rachitogenen Cerealieneffektes erscheint die in fast allen unseren Versuchen klar zutage tretende antirachitische Kochsalzwirkung weniger rätselhaft. Bei der experimentellen Rachitis steht die durch den einseitigen Kalk- bzw. Phosphatüberschuß bewirkte Ausfällung des Kalk-

[1] *H. Steenbock, A. Black* u. *B. H. Thomas*, J. of biol. Chem. **85**, 585 (1930).
[2] *J. C. Ruyter de Wildt* u. *E. Brouwer*, Acta brev. neerl. Physiol. **2**, 123 (1932) u. Biedermanns Zbl. **4**, 573 (1932).
[3] *L. Mirvish*, Biochemic. J. **24**, 233 (1930).
[4] *H. B. Burton*, J. of biol. Chem. **85**, 405 (1929/30).
[5] *I. I. Nitzescu, G. Popoviciu* u. *H. Oprean*, C. r. Soc. Biol. **1933**.

phosphates im Darm und die dieser folgende Resorptionsverschlechterung im Mittelpunkt der Genese. Wie im Reagenzglas dürfte Kochsalz in starker Konzentration auch im Darm die Löslichkeit des Kalkphosphates und auf diese Weise seine Resorption befördern. Die Folgen wären dann die Nivellierung der Serum-P- und Kalk-Verteilung, sowie mittelbar die Abschwächung der rachitischen Ossifikationsstörung.

Der von uns nachgewiesene Kochsalzeffekt bringt die alte Rachitis-Theorie von *Zweifel*[1] nach der die Rachitis und die Osteomalacie letzten Endes Kochsalzmangelkrankheiten wären, erneut in Erinnerung. Auch die von *Zweifel* zur Stützung seiner Anschauungen vorgebrachten chemisch-analytischen Daten gewinnen in diesem Zusammenhang an Interesse. Nichtsdestoweniger möchten wir uns gegen den Anschein verwahren, als ob wir nun dieser alten Theorie zu neuem Leben verhelfen wollten. Die in unseren Versuchen zur Anwendung gebrachten Kochsalzkonzentrationen (10%) sind so unnatürlich hoch, daß wir aus den bei dieser Anordnung erhaltenen Ergebnissen keine Schlüsse auf physiologische Verhältnisse ziehen möchten. Haben wir doch auch gesehen, daß Kochsalzzufuhr von 3—5%, d. h. von immer noch beträchtlicher Höhe einen antirachitischen Effekt kaum mehr erkennen läßt (Tab. 5). Es erscheint jedoch immerhin nicht ausgeschlossen, daß unter gewissen Bedingungen, die besonders hinsichtlich der Verhältnisse beim Menschen noch genauer erforscht werden müßten, auch das normale Kochsalzangebot bei der Steuerung der Kalk- und Phosphatbilanz mitwirken kann.

Zusammenfassung.

1. Die Entstehung der experimentellen Rattenrachitis hängt nicht nur vom Mangel an Vitamin D und der Höhe des Quotienten $\frac{Ca}{P}$ in der Diät ab, sondern auch von anderen unspezifischen Faktoren, so von der Natur der in der Diät enthaltenen Mehlart und der Höhe des Kochsalzangebotes ab.

2. Den stärksten rachitogenen Effekt unter den Cerealien übt das Maismehl aus, dem dann das Hafer-, Reis- und Weizenmehl folgen. Durch Ausgleichung des Quotienten $\frac{Ca}{P}$ in den verschiedenen Mehlarten erfährt die obige Reihe keine Änderung.

3. Kochen mit HCl schwächt die rachitogene Wirkung der Cerealien ab.

4. Verstärktes Kochsalzangebot wirkt antirachitisch.

[1] *P. Zweifel*, Ätiologie, Prophylaxe und Therapie der Rachitis. Leipzig: Hirzel 1900.

Heidelberg, Kinderklinik.

(Aus der Kinderklinik der kgl. ung. Elisabeth-Universität in Pécs.
Direktor: Professor Dr. *J. v. Duzár*.)

Nekrosen bei kombinierter Adrenalin-Glykose-Infusion.

Bemerkungen zum gleichnamigen Aufsatz dieser Zeitschrift Bd. 24, Heft 6.

Von
Dr. **D. Orosz,**
Assistent.

(*Eingegangen am 24. Juli 1933.*)

Günther Wentz beschreibt unter dem angeführten Titel einen Fall von Nekrosebildung bei einem 6 Wochen alten Kinde nach der subcutanen Infusion von 140 ccm 5proz. Traubenzuckerlösung und 0,35 gm Suprarenin in die Haut der Oberschenkel. Da wir selber noch aus früheren Jahren über eine ähnliche Beobachtung verfügen, sei uns gestattet, über dieselbe bei dieser Gelegenheit kurz zu berichten.

Es handelte sich um einen 20 Monate alten Knaben, der im Alter von 11 Monaten mit einer faustgroßen Cyste im rechten Thoraxraum zur Aufnahme gelangt war. Dieses seltene klinische Bild wurde von uns anderen Ortes schon wiederholt ausführlich beschrieben (*Orosz*, Fortschr. Röntgenstr. **1928**; *Entz* u. *Orosz*, Frankf. Z. Path. **1930**). Die riesige Cyste zehrte monatelang an dem Kinde (Gewicht mit 19 Monaten 6500 g), bis wir uns gezwungenermaßen zum operativen Eingriff entschlossen hatten. Wegen ihrer Ausdehnung und den lamellären Verwachsungen konnte die Cyste unmöglich entfernt werden, wurde daher nur geöffnet und die Mündung herausgenäht. Wegen des großen Flüssigkeitsverlustes wurde dem Kinde nach der Operation per os reichlich Tee verabreicht und subcutan 80 ccm einer hypotonischen Dextroselösung (3proz.) eingespritzt, und zwar je 40—40 ccm in die vordere Seite der Oberschenkel. Trotz dieser verhältnismäßig geringen Mengen und des langsamen Einspritzens zeigte sich an den Injektionsstellen schon während der Infusion eine vorübergehende Anämisierung, und nach einem Intervall von mehreren Stunden — gleich den Erfahrungen von *Wentz* — eine livide Verfärbung, schließlich Nekrose und Abstoßung. An beiden Injektionsstellen blieben kinderhandtellergroße, tiefe, bis zur Muskulatur reichende Geschwüre zurück, welche an den Rändern anfangs mäßige Regeneration aufwiesen, später aber sich stationär verhielten und bis zum Tode (am 18. Tage nach der Operation) bestanden.

Ein in der Entwicklung stark zurückgebliebenes Kind von 19 Monaten erhielt also im postoperativen Zustand (Rippenresektion) eine verhältnismäßig kleine Menge von hypotonischer Dextroselösung *ohne Adrenalinzusatz* in die zwei Oberschenkel verteilt mit dem Erfolge, daß an beiden Injektionsstellen Nekrosen entstanden; 18 Tage nachher Exitus.

In unserer langen klinischen Praxis haben wir Nekrose nur in diesem einzigen Falle erlebt, jedoch kamen Gewebsschädigungen leichteren Grades, insbesondere Petechien, nach subcutanen Dextroseinjektionen schon häufiger zur Beobachtung, um so mehr, da wir die Infusionen zwecks Bekämpfung der Exsikkosen verschiedenen Ursprungs sehr oft anwenden. Diese Gewebsschädigungen, also auch ihren höchsten Grad, die Nekroseentstehung, würden wir nach unseren Erfahrungen vornehmlich mit folgenden Faktoren in Zusammenhang bringen.

1. Die wichtigste Rolle in der Entstehung derselben dürfte *die unzulängliche Zirkulation, die Herabsetzung der allgemeinen Widerstandskraft* spielen. Diese Kinder sind gewissermaßen anergisch. Entstehen nach der subcutanen Einspritzung der gebräuchlichen Lösungen bei einwandfreier Technik Nekrosen oder auch nur Hautblutungen, so ist das im Sinne einer ungünstigen Prognose zu deuten. Auch im obenerwähnten Fall wurde die Entstehung der Nekrose trotz des scheinbar guten Allgemeinbefindens als ein äußerst ungünstiges Zeichen gewertet. Der Fall von *Wentz* endet ebenfalls mit Exitus. *Fornara* seine Mitteilung war uns leider im Original nicht zugänglich, soweit wir es den Referaten entnehmen konnten, handelte es sich aber gleichfalls um sehr schwere Fälle mit toxischen Erscheinungen.

2. In zweiter Reihe dürfte die *Technik* in Betracht kommen. Vorerst die Injektionsstelle. Nach unseren langjährigen Erfahrungen sind wir der Ansicht, *die Haut des Oberschenkels sei für subcutane Infusionen infolge ihrer anatomischen Beschaffenheit ungeeignet.* Daß dem so ist, fühlt man selber am besten bei der Infusion; welcher Druck muß bei der Einspritzung angewendet werden, wie prall die Haut schon bei geringen Mengen gespannt wird, wie rasch eine Anämisierung der Oberfläche eintritt! Unseres Erachtens mußten diese Momente in dem Fall von *Wentz*, wo ein bedeutendes Quantum von 140 ccm eingespritzt wurde, eine sehr wesentliche Rolle gespielt haben. Kommt kein anderer Hautbezirk als die Oberschenkel in Betracht, verzichten wir unsererseits lieber auf die subcutane Anwendung und spritzen intramuskulär.

Zur Frage der Technik dürfte auch die Wahl der Lösungskonzentration gehören. In unserem obengeschilderten Fall konnte die Hypotonie der Lösung verschiedentlich eine schädigende Rolle entfaltet haben. Wir spritzen daher subcutan prinzipiell immer möglichst nur isotonische Lösungen, ganz besonders aber bei schweren Zuständen, bei darniederliegender Zirkulation.

Was nun die Technik Sensu strictori anlangt, sei nur kurz erwähnt, daß die Nadel immer in die entsprechende lockere Schicht der Subcutis gelangen muß, wo die Einspritzung leicht vor sich geht, daß ferner letztere nur langsam graduell geschehen kann, um eine pralle Spannung, Anämisierung, also die Möglichkeit einer trophischen Störung der Haut sorgfältig zu vermeiden.

3. Schließlich wäre noch die Besprechung der *Rolle des Adrenalin-Zusatzes* übrig. Wir glauben durch unseren Fall schon dargetan zu haben, daß Nekrosen auch *ohne* Adrenalinzusatz entstehen können. Dieser Stoff scheint also beim Vorgang nicht von prinzipieller Bedeutung zu sein. Wir glauben daher auch den uns sehr hypothetisch erscheinenden Traubenzucker-Adrenalinabbauprodukten von *Wentz* geringere Bedeutung zuschreiben zu können. Selbstverständlich soll somit die fördernde Rolle des Adrenalins — besonders in größeren Dosen — nicht in Abrede gestellt werden, nur glauben wir eher an eine lokale Zirkulationsstörung, welche durch die Adrenalinwirkung auf die Gefäße hervorgerufen wird. Auch die Feststellungen von *Guillaume* stimmen hiermit gut überein. Wir glauben eben in erster Reihe folgender Feststellung von *Wentz* beipflichten zu müssen: „In kürzerer Zeit kann ein schon geschädigtes decrepides Gewebe durch mehr oder weniger lange Anämisierung nekrotisch werden", und messen der Kombination Glykose-Adrenalin wenigstens im genannten Sinne keine besondere Bedeutung bei. Ganz abgesehen davon, daß wir aus Erfahrung und aus theoretischen Überlegungen Adrenalin bei Exsikkose und alimentärer Toxikose prinzipiell womöglich meiden (dagegen nach *Duzár* Insulin verabreichen), *verwenden wir Dextrose-Adrenalinkombinationen* schon seit Jahren *niemals subcutan, selten intramuskulär, dagegen häufig intravenös.* Die großen Dosen von Adrenalin (0.5 ccm), welche *Fornara* einer geringeren Menge von Dextroselösung (25 ccm) zusetzte, mußte bei seinen Säuglingen mit Intoxikation notwendigerweise nicht allein eine lokale Gewebsschädigung, sondern verschiedentlich auch eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes zur Folge gehabt haben.

Zusammenfassend glauben wir also zur Vermeidung von Gewebsschädigungen bei der Ausführung von subcutanen Infusionen folgende Forderungen stellen zu dürfen:

1. Subcutan spritze man größere Mengen nur an geeigneten Hautbezirken, nicht aber in die Haut der Extremitäten.

2. Bei schwerem Allgemeinzustand und Zirkulationsschwäche sollen subcutan nur isotonische Lösungen verabreicht werden, die Einspritzung geschehe langsam, eine auch nur vorübergehende Anämisierung der Hautoberfläche sei stets sorgfältigst vermieden.

3. Bei subcutanen Dextroseinfusionen sei vom Adrenalinzusatz prinzipiell abgesehen. Falls notwendig, soll das Mittel separat gespritzt werden. Die Kombination von Traubenzucker und Adrenalin in *einer* Lösung ist unseres Erachtens — auf Grund einer sorgfältig geprüften Indikationsstellung — bei intravenösen Infusionen am zweckdienlichsten.

Pécs, Kinderklinik der Elisabeth-Universität.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik München. — Dir.: Geheimrat *v. Pfaundler.*)

Nachtrag zur Arbeit „Über die Dysostosis multiplex (Typus Hurler) usw." (s. diese Zeitschr. Bd. 54, S. 699).

Von
Privatdozent Dr. **O. Ullrich.**

(*Eingegangen am 7. August 1933.*)

Der Freundlichkeit des Herrn *H. F. Helmholz*, M. D. in Rochester, verdanke ich den Hinweis, daß in der anglo-amerikanischen Literatur eine Reihe typischer Fälle von „Dysostosis multiplex" unter verschiedenen Titeln publiziert worden ist.

Helmholz selbst hat gemeinsam mit *Harrington*[1] über 4 einschlägige Beobachtungen berichtet. Sehr wichtig ist, daß sich darunter ein *Geschwisterpaar* befindet. Auch 2 weitere Fälle, bei denen *Helmholz* aus ihm eingesandten Bildern mit Sicherheit die Diagnose auf das gleiche Syndrom stellen zu können glaubt, waren *Brüder*. Das familiäre Vorkommen läßt in Verbindung mit der Blutsverwandtschaft der Eltern im Falle *Binswanger* kaum einen Zweifel, daß die Dysostosis multiplex wie die anderen Osteodysplasien idiotypischen Ursprunges ist. Das volle Syndrom in einer den Fällen der Münchener Kinderklinik durchaus entsprechenden Form wird ferner je einmal von *Jewesbury* und *Spence*[2], sowie *Putnam* und *Pelkan*[3] geschildert. Während unsere 4 Beobachtungen ausschließlich Knaben betrafen, befinden sich unter den 8 Fällen in der anglo-amerikanischen Literatur auch 4 Mädchen.

Aus den Abbildungen, die den genannten Arbeiten beigegeben sind, geht die Identität mit der Dysostosis multiplex ohne weiteres hervor. Die Familienähnlichkeit unter diesen Kindern ist ebenso groß wie die unter mongoloiden Idioten und anderen typischen Kombinationsbildern multipler Abartungen. Bei gedrungenem Körperbau mit tiefstehendem Nabel haben alle diese Fälle die in erster Linie kennzeichnenden Merkmale wie skaphoide Schädelform, plumpe Gesichtszüge, Kyphose, die eigentümlich tatzenmäßige Form der Hände mit „klammen", gebeugten Fingern und Bewegungsbeschränkungen in anderen Gelenken gemeinsam. Als besonders auffällig wird stets die gleichmäßige *Trübung beider Corneae* angegeben. Auf den Röntgenogrammen ist am Schädel (außer Nahtanomalien) die Erweiterung der Sella turcica und an den Händen die konische Zuckerhutform der Phalangen sowie die plumpe Gestalt der Metacarpen zu erkennen. An fakultativen Symptomen kehren Taubheit (*Helmholz*, Fall 1),

breite Alveolarfortsätze und große Zunge, Thoraxdeformitäten mit Stridor, Hernienbildung sowie mehr oder minder hochgradiger Schwachsinn wieder. Bei einem der *Helmholz*schen Fälle ist eine beidseitige Ptosis zu vermuten. Der Zwergwuchs scheint nicht ganz obligat zu sein. Die Anomalien waren bei allen Kindern kongenital, haben sich aber zum Teil erst während des extrauterinen Lebens prägnant gestaltet.

Jewesbury und *Spence* sowie *Putnam* und *Pelkan* sprechen von weiteren Fällen, deren Aspekt der Dysostosis multiplex in den wesentlichen Zügen durchaus entsprach, die aber keine Hornhauttrübung hatten und somit nur große Ausschnitte von dem voll entwickelten Symptomenkreis repräsentieren.

Mit 12 absolut typischen Fällen ist aber jedenfalls die Dysostosis multiplex als hochcharakteristisches Syndrom, dessen Entstehung auf enge erbanlagemäßige Bindung der einzelnen Symptome hinweist, anzusehen.

Literaturverzeichnis.

[1] A Syndrom charakterized by congenital Clouding of the Cornea and by other Anomalies. Amer. J. Dis. Childr. **41**, 793 (1931). — [2] Oxycephaly and Acrocephaly with other congenital Deformities. Proc. roy. Soc. Med. (Sect. Children) **14**, 27 (26. XI. 1920) (1921). — [3] A Case of Scaphocephaly with Malformations of the Sceleton an other Tissues. Amer. J. Dis. Childr. **29**, 51 (1925).

München, Universitäts-Kinderklinik.

Kleine Mitteilungen und Kasuistik.

(Aus den steiermärkischen Landessonnenheilstätten Stolzalpe Kinderheilstätten. Primarius: Dr. *W. Schosserer.*)

Mitteilung über einen eigenartigen Fall von Bindegewebsschwäche.

Von

Dr. **V. Mayr-Weber,**

Oberärztin.

Mit 4 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 6. Juli 1933.*)

Eine gewisse Schlaffheit und Nachgiebigkeit der Bandapparate ist beim Kind als physiologisch anzusehen. Stärkere Grade werden im Gefolge verschiedener krankhafter Zustände beobachtet, so z. B. beim Status thymicolymphaticus, beim Lymphatismus. Auch das hereditäre Auftreten als Zeichen einer Minderwertigkeit ist bekannt und beschrieben. Als rein mechanisch bedingt ist sie bei langer Ruhelage festzustellen. Wiederholt konnten wir beobachten, daß bei Hüftgelenksentzündungen, die mit Extension behandelt wurden, eine Nachgiebigkeit der Kniegelenkskapsel auftritt, die einerseits auf die Muskelatrophie, andererseits jedoch auf die Dehnung der Gelenkskapsel durch die Zugbehandlung zurückzuführen ist.

Im nachfolgenden soll über einen Fall berichtet werden, für den im Schrifttum nichts Gleichartiges oder Ähnliches gefunden werden konnte. Es handelte sich um einen 6jährigen Jungen, der bei uns wegen einer tuberkulösen Entzündung der Lendenwirbelsäule aufgenommen wurde.

Geburt normal, Geburtsgewicht 3600 g, Brustkind. Seit jeher schwächlich, schlechter Esser mit Neigung zu Erbrechen. Bis vor 1 Jahr zeigte sich beim Stuhlgang, der stets mit Schwierigkeit verbunden war, ein Vortreten des Mastdarmes. Außer Masern keine Infektionskrankheiten, keine wesentlichen anderen Erkrankungen. Seit 2 Monaten Schmerzen im Kreuz, die anfallsweise auftraten. Rectalmessungen in den letzten 3 Wochen zeigten Temperaturen bis 37,5°. Die ärztliche Untersuchung und das Röntgenbild ergab eine beginnende Spondylitis des 1. und 2. Lendenwirbels. Günstige Umwelt, Eltern und ein jüngerer Bruder gesund. In der Familie keine Tuberkulose.

Aufnahmebefund: Dem Alter entsprechend großes Kind, Blässe der Haut und der sichtbaren Schleimhäute, sehr lange Wimpern, starker Hydrocephalus mit einem Kopfumfang von $54^1/_2$ cm und Venenerweiterungen an den seitlichen Stirnpartien. Pupillen gleichweit, rund, auf Lichteinfall prompt reagierend. Starke Caries der Zähne. Am Kieferwinkel beiderseits sowie am Halse, in den Achselhöhlen und Leistenbeugen vergrößerte, nicht schmerzhafte Drüsen tastbar. Die Schilddrüse in ihren seitlichen Anteilen vergrößert. Descensus testis vollzogen. An den Lungen und am Herzen kein krankhafter Befund. Beiderseits im Unterbauch Muskelspannung, leisester Druck auf die Bauchdecken schmerzhaft. Milz reicht perkussorisch bis zum Rippenbogen.

Klinisch und röntgenologisch läßt sich eine frische Spondylitis des 1. und 2. Lendenwirbels feststellen.

Abb. 1. Abhebbarkeit der Kopfschwarte.

Pirquet stark positiv, Harn ohne krankhaften Bestandteile, Blutbild normal, Blutsenkung nach Linzenmeyer: 212 Minuten.

Im Laufe der Behandlung stellte sich auffallend rasch Muskelschlaffheit, namentlich der Beine ein, weshalb eine Massage und elektrische Behandlung durchgeführt wurde. Der Verlauf der Spondylitis war komplikationslos.

Schon im Dezember 1932, besonders aber im Januar 1933 war auffallend, daß sich bei dem Kinde die Kopfschwarte in ihrem rückwärtigen Teil ungewöhnlich weit abheben ließ, ohne daß das Kind Unbehagen verspürte. Die Muskulatur der Arme und Beine hatte fast eine teigige Konsistenz angenommen, so daß man die Knochenschäfte der langen Röhrenknochen durchtasten konnte. Auch die Beweglichkeit einzelner Gelenke überstieg das Maß des Gewohnten. Derzeitiger Befund:

Die Kopfschwarte ist bis zu der Verbindungslinie beider Ohrmuscheln, beginnend vom Hinterhaupt vollkommen verschieblich und von dem Schädelknochen 5 cm hoch abhebbar (Abb. 1). Dabei fühlt man deut-

lich die glatte Oberfläche des Schädelknochens, da das Pericranium mit der Kopfschwarte in diesem Anteile fast keinen Zusammenhang zu haben scheint. Normalerweise ist die Kopfschwarte mit der behaarten Kopfhaut fest verwachsen und läßt sich nur in der Schläfengegend infolge der gelockerten Verbindung mit der Kopfhaut abheben.

Abb. 2. Dorsalflexion der Hand.

Abb. 3. Abduktion nach Streckung des Daumens.

Abb. 4. Dorsalflexion der Zehen.

Mit dem Pericranium ist die Kopfschwarte nur locker verbunden, doch scheint auch diese lockere Verbindung bei dem Kinde zu fehlen. Das Kind selbst kann mit der Kopfhaut keinerlei Bewegungen ausführen. Die Skeletknochen erscheinen grazil und dünn und haben keine merkbaren Auftreibungen. Die Weichteile der Extremitäten zeigen bei erhaltenem Hautturgor eine fast teigige Konsistenz, die an den Armen

deutlicher hervortritt als an den Beinen. Um die Beweglichkeit einzelner Gelenke zu prüfen, bedienten wir uns der bei uns üblichen Winkelmessung (Strecklage eines Gelenkes ist gleich 180 Grad) und untersuchten zur Gewinnung von Vergleichswerten einen gleichaltrigen Knaben.

Schultergelenk: Abduktion ohne Beteiligung des Schultergürtels 110 Grad (Vergleichskind kaum 90 Grad); Adduktion: Der Oberarm kann der vorderen Thoraxwand parallel gestellt werden (Vergl.-Kind bis 35 Grad). Auffallend erweiterte Rotation ohne Beteiligung des Schultergürtels. — *Ellbogengelenk:* Beugung bis 28 Grad (Vergl.-Kind 43 Grad); Pro- und Supination: 210 Grad (Vergl.-Kind 170). — *Carporadialgelenk:* Dorsalflexion 102, Volarflexion 92 Grad (Vergl.-Kind 92 und 84 Grad). — *Metacarpophalangealgelenk:* Dorsalflexion bis 110 Grad (Vergl.-Kind 50 Grad, Abb. 2). Der Daumen kann so abduziert und überstreckt werden, daß der Fingernagel den Processus styloideus radii berührt (Abb. 3). — Bei Strecklage sind alle Finger seitlich auffallend beweglich. — *Hüftgelenk:* Ab- und Adduktion je 100 Grad (Vergl.-Kind 45 Grad). Innen- und Außenrotation je 90 Grad (Vergl.-Kind 40 Grad). Beugung fast 180 Grad (Vergl.-Kind 130 Grad). — *Kniegelenk:* 180—15 Grad (Vergl.-Kind 180—46 Grad). Bei der Beugung weicht der Unterschenkel seitwärts ab, so daß letzterer dem Oberschenkel außen parallel gestellt werden kann. Durch Innenrotation des Oberschenkels kann eine Berührung der großen Zehe mit der Spin. ant. sup. erreicht werden. — *Fußgelenk:* Dorsalflexion 108 Grad (Vergl.-Kind 83 Grad); Dorsalflexion der Zehen 102 Grad (Vergl.-Kind 92 Grad; Abb. 4). — Stark ausgeprägte Platt-Knickfüße. Röntgenologisch Knochenkerne dem Alter entsprechend, keine Zeichen von Rachitis.

Brüning-Schwalbe beschreibt eine außergewöhnliche Schlaffheit der Extremitäten mit auffallender Beweglichkeit und Überdehnbarkeit der Gelenke bei mongoloiden Wachstumsstörungen. *Cozzolino* berichtet in letzter Zeit über einen Fall von außergewöhnlich beweglichen Gelenken bei einem 14 Monate alten Kinde ohne Zeichen von Mongoloismus. Allerdings scheint es sich in diesem Falle um familiäre Disposition gehandelt zu haben, da auch beim Vater und bei 2 Schwestern des Kindes die gleichen Erscheinungen bestanden. Bei unserem Fall konnten keinerlei Anzeichen von Mongoloismus festgestellt werden. Die Intelligenz des Kindes war eine ungewöhnlich hervortretende, mit besonderer Begabung für Mathematik (das noch nicht schulpflichtige Kind, das weder lesen noch schreiben konnte, löste ohne Hilfe Rechenaufgaben der III. Volksschulklasse). Die Nachfrage nach familiärer Belastung fiel vollkommen negativ aus.

Da das Kind bei der Aufnahme die oben beschriebenen Erscheinungen noch nicht in so auffallendem Maße zeigte, neigen wir zur Ansicht, daß bei bestehender Schwäche des Bindegewebsapparates die durch die anderweitige Erkrankung bedingte monatelange Ruhelage eine weitere Schwächung und damit den im Vorstehenden erwähnten Zustand herbeigeführt hat.

Literaturverzeichnis.

Bauer, J., Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. S. 284. Berlin 1921. — *Cozzolino, O.*, Boll. Soc. ital. pediatr. **1**, 245—247 (1932). — *Schwalbe*, In Brüning-Schwalbe, pathol. Anat. des Kindesalters.

Stolzalpe, Kinderheilstätte.

Leo Langstein †.

Unsere Zeitschrift betrauert den Verlust eines ihrer alten Herausgeber, desjenigen, in dessen Kopf zuerst der Gedanke an ihre Begründung entstand. *Leo Langstein* ist am 7. VI. im 56. Lebensjahre eines plötzlichen Herztodes verstorben.

Die Kinderheilkunde verliert in *Langstein* neben dem wissenschaftlichen Forscher vor allem den hervorragenden, ja wir dürfen sagen genialen Organisator, der kraft seines Amtes und seiner Sendung seine Aufgabe darin sah, die Ergebnisse der kinderärztlichen Forschung und Erfahrung dem Volke zu vermitteln als praktische Kunde vom Heil des Kindes. So arbeitete er als einer der Führer am Aufbau des gesamten Fürsorgewesens und stellte das von ihm geleitete Kaiserin Auguste Victoria-Haus ganz in den Dienst dieser Aufgabe. Seinen unermüdlichen Bemühungen vor allem ist es auch zu verdanken, daß es gelang, den Bestand dieser Anstalt durch viele schwere Krisen der Kriegs- und Nachkriegszeit hindurch zu erhalten und den Kreis ihrer Wirkung immer weiter — auch über die Grenzen Deutschlands hinaus — zu ziehen. Seine Gewandtheit, Sachkenntnis und Energie schufen ihm eine Vertrauensstellung auch in der Freien Wohlfahrtspflege, die er in straffer Zusammenfassung durch die Nöte der Jahre hindurchführte.

Langstein war eine Kampfnatur, und da er den Kampf liebte und ein scharfes Wort nicht scheute, schuf er sich so manchen Feind. Aber die, die ihm nahestanden, wissen, daß im Innern dieses stets zu Hieb und Stich bereiten Fechters ein anderes Wesen voll Güte und Menschlichkeit verborgen war, das sich in ernsten Stunden überwältigend zu äußern vermochte.

Der Tod hat ihn ereilt in dem Augenblicke, da er sein Werk verlassen sollte. So ist ihm viel Bitternis erspart geblieben.

Wir grüßen unseren getreuen Kollegen in Trauer und Ehrerbietung. Die Zeitschrift wird ihm ein dankbares Andenken bewahren.

Die Mitbegründer der Zeitschrift für Kinderheilkunde.

(Aus der Kaiserlichen Universitäts-Kinderklinik zu Osaka, Japan.
Direktor: Prof. Dr. *M. Kasahara.*)

Klinische Studien über die supravitalgranulierten Erythrocyten bei Kinderkrankheiten.

II. Mitteilung.

Paroxysmale Hämoglobinurie.

Von

Prof. Dr. **Michio Kasahara, Tadashi Tsuda** und **Munehiko Nagahama.**

(*Eingegangen am 7. Juli 1933.*)

Es wurde von vielen Autoren klinisch sowie experimentell bestätigt, daß die supravitalgranulierten Erythrocyten (Reticulocyten) als junge, unreife Blutzellen aufzufassen sind und die Vermehrung ihrer Anzahl ein Zeichen der Regeneration des Blutes ist. Einige Autoren, z. B. *Noorden*, *Israel* und *Pappenheim*, *Rosin* und *Biebergeil* sowie *Nishitani*, behaupten dagegen, daß diese Gebilde nicht nur für die Regeneration der Blutzellen bezeichnend sind, sondern auch das Zeichen eines degenerativen Prozesses der roten Blutkörperchen darstellen. Der eine von uns (*Tsuda*) hat auch im Tierexperiment nachgewiesen, daß die supravitalgranulierten Erythrocyten bei der Hämolyse in vivo und in vitro ihre Anzahl rasch vermehren. Bei den Erkrankungen, denen der Zerfall der Erythrocyten in der Blutbahn folgt, findet man immer eine starke Vermehrung der Reticulocyten im peripheren Blut. So kann man z. B. bei Patienten mit hereditärem hämolytischem Ikterus eine Vermehrung der supravitalgranulierten Erythrocyten als ein konstantes Symptom feststellen. Unter dem Namen „hématies granuleuses" beschrieben *Chauffard* und *Friessinger* im Jahre 1907 diese Gebilde und legten ihm eine große Bedeutung in der Pathologie dieser Krankheit bei. Nach der eingehenden Untersuchung von *Meulengracht* findet man beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus eine starke Vermehrung der Reticulocyten bis auf 200—300‰. Nach seiner Meinung sind die supravitalgranulierten Erythrocyten als junge, unreife Blutzellen aufzufassen und die Vermehrung ihrer Anzahl bei dieser Krankheit ist ein Zeichen forcierter Regeneration seitens des Knochenmarkes.

Es ist allgemein bekannt, daß das hämatologische Verhalten bei paroxysmaler Hämoglobinurie auf eine mehr oder weniger ausgeprägte

Anämie hinweist, die sich nach den Anfällen verstärkt. Einige Autoren wie *Bristowe* und *Copeman* sowie *Kolber* und *Obermeyer* haben nach schweren hämoglobinurischen Anfällen eine auffallend rasche Regeneration des Blutes beobachtet.

Das mikroskopische Blutbild in der anfallsfreien Zeit entspricht dem einer sekundären Anämie: Poikilocytose, Größen- und Formunterschiede der roten Blutkörperchen, punktierte Erythrocyten und Polychromasie. Außerdem wurden Regenerationserscheinungen beobachtet: kernhaltige Erythrocyten, Myelocyten (*Donath*, *Grafe* und *Müller*, *Meyer* und *Emmerlich*, *Weinberg*). Während der hämoglobinurischen Anfälle wurden auch morphologische Anzeichen von Blutzerfall (Blutschatten, Hämoglobinschollen) gefunden (*Ehrlich*, *Murri*, *Eason*).

Da es von Interesse ist, die Reticulocyten bei paroxysmaler Hämoglobinurie, bei der in der Blutbahn Hämolyse während der Anfälle stattfindet, zu untersuchen, haben wir diese Substanz in 10 Fällen dieser Krankheit während der hämoglobinurischen Anfälle und der Intervalle nach der Nilblaumethode gemessen. Genauere Angaben über die Methodik der Färbung der Reticulocyten sind in einer früheren Mitteilung zu finden.

Der Kürze halber haben wir die Ergebnisse in folgender Tabelle zusammengestellt (Tab. 1).

Tabelle 1.

Fall	Name	Alter	Gesamtzahl der Reticulocyten in der anfallsfreien Zeit (‰)	Gesamtzahl der Reticulocyten in der Anfallszeit (‰)
1	D. U.	5 Jahre 9 Mon.	44,0	154,0
2	Y. T.	3 „	60,0	227,0
3	I. S.	2 „ 4 „	41,0	—
4	M. K.	3 „	10,0	43,0
5	K. T.	3 „ 8 „	16,3	52,0
6	I. Y.	4 „ 7 „	10,0	74,0
7	M. M.	10 „	49,0	185,0
8	T. S.	2 „ 5 „	—	36,3
9	M. K.	4 „	39,0	89,5
10	T. T.	5 „ 3 „	28,5	90,0

Wie aus Tab. 1 ersichtlich ist, vermehren sich die Reticulocyten bei paroxysmaler Hämoglobinurie im allgemeinen, besonders bei Paroxysmen in ziemlich hohem Maße.

In folgenden Fällen haben wir die Reticulocytenzahl nach den künstlich erzeugten hämoglobinurischen Anfällen untersucht. Zur Erzeugung dieser Anfälle bedienten wir uns des bekannten Kälteversuchs. Nachdem zunächst die Reticulocytenzahl in den anfallsfreien Perioden bestimmt

worden war, wurden die Patienten mit beiden Unterschenkeln je etwa 15 Minuten lang in Eiswasser getaucht. Nach den Kälteversuchen bestimmten wir in kürzeren Zwischenräumen die Reticulocytenzahl.

Die Ergebnisse sind in Tab. 2 zusammengestellt. Diese Tabelle zeigt, daß sich die Reticulocyten bei Kälteversuchen in der Regel vermehren. Sogar nach Abkühlung findet eine Vermehrung dieser Substanzen statt, obwohl hämoglobinurische Anfälle dabei nicht auftreten.

Tabelle 2.

Fall	Name	Alter	Reticulocytenzahl vor Versuch (‰)	Reticulocytenzahl nach Versuch (‰)	Hämoglobinurischer Anfall
1	M. K.	3 Jahre 2 Mon.	27,0	47,0	+
2	Y. T.	3 „	4,0	23,0	—
3	K. T.	5 „	17,6	42,6	+

Um beweisen zu können, daß eine Vermehrung von Reticulocyten bei hämoglobinurischen Anfällen durch eine Degeneration der Erythrocyten stattfindet, haben wir folgende Versuche angestellt. 0,5 ccm Sera, die teils während des hämoglobinurischen Anfalls, teils in der anfallsfreien Zeit dem Kranken entnommen worden waren, wurden im Reagensglas mit 0,5 ccm 5proz. gesunder Blutkörperchen-Aufschwemmung gemischt. Das Gemisch wurde im Brutschrank aufbewahrt und in kürzeren Intervallen die Anzahl der Reticulocyten bestimmt. Die Ergebnisse sind in den Tab. 3 und 4 niedergelegt.

Tabelle 3. Anfallsfreie Zeit.

Nr. des Versuchs	Datum des Versuchs	Reticulocytenzahl (‰)									
		nach 1 Std.	nach 2 Std.	nach 3 Std.	nach 4 Std.	nach 5 Std.	nach 6 Std.	nach 7 Std.	nach 8 Std.	nach 9 Std.	nach 10 Std.
1	8. XII.	0,8	4,1	6,4	8,4	10,2	14,3	14,8	15,2	15,8	16,6
2	17. XII.	0,5	1,6	1,8	4,2	5,8	5,8	6,8	8,5	8,9	11,2
3	29. XII.	1,0	3,2	3,8	6,0	6,2	8,7	8,9	11,4	13,8	13,9

Tabelle 4. Anfallszeit.

1	26. XI.	1,2	2,9	6,4	9,6	13,2	15,9	16,8	18,9	23,1	25,4
2	12. XII.	1,8	5,0	9,2	15,4	18,2	22,8	23,6	23,8	26,2	27,4
3	18. XII.	1,0	3,8	6,2	9,8	11,2	14,8	17,6	19,7	21,7	23,9

Wie aus Tab. 3 und 4 ersichtlich ist, vermehren sich die Reticulocyten bei den Seris, die während der hämoglobinurischen Anfälle entnommen wurden, stärker als bei den in der anfallsfreien Zeit entnommenen.

Hieraus ergibt sich, daß die Vermehrung der Reticulocyten bei hämoglobinurischen Anfällen durch degenerative Prozesse der Erythrocyten erzeugt wird.

Ehrlich hat zuerst gefunden, daß eine Blutprobe, die einem mit Gummiband abgeschnürten und dann 15 Minuten in Eiswasser abgekühlten und 15 Minuten in lauwarmes Wasser getauchten Finger entnommen wird, ein rötliches Serum ergibt (*Ehrlich*sche Reaktion). Diese Reaktion beruht auf dem Vorhandensein eines spezifischen Hämolysins bei den Hämoglobinurikern.

Im folgenden haben wir die *Ehrlich*sche Reaktion bei einem Fall ausgeführt und dabei die Anzahl der Reticulocyten sowohl im Blute des abgeschnürten und abgekühlten Fingers als auch vergleichsweise im Ohrblut bestimmt. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tab. 5 niedergelegt.

Die Tab. 5 zeigt, daß die Reticulocytenzahl im abgeschnürten und abgekühlten Fingerblut größer ist als im Ohrblut. Es ergibt sich daraus, daß das spezifische Hämolysin an Ort und Stelle auf die Erythrocyten einwirkt.

Tabelle 5.

Nr. des Versuchs	Datum 1933	Reticulocytenzahl im abgeschnürten und abgekühlten Fingerblut (‰)	Reticulocytenzahl im Ohrblut (‰)
1	18. I.	35,4	21,2
2	20. I.	49,5	23,1
3	22. I.	43,8	20,2
4	24. I.	39,5	17,1
5	26. I.	51,2	20,9
6	28. I.	40,8	21,9

Nach unseren obigen Resultaten kann man also mit Sicherheit sagen, daß die Vermehrung der Reticulocyten bei paroxysmaler Hämoglobinurie, besonders bei Paroxysmen auf degenerativen Prozessen der Erythrocyten beruht.

Zusammenfassung.

1. Die Reticulocytenzahl vermehrt sich bei paroxysmaler Hämoglobinurie im allgemeinen, während und nach den Anfällen ziemlich stark.

2. Die Vermehrung der Reticulocyten bei dieser Krankheit, besonders bei Paroxysmen, beruht auf dem Degenerationsprozeß, nicht ausschließlich auf Regenerationserscheinungen des Blutes.

Literaturverzeichnis.

[1] *Bristowe* u. *Copeman*, Lancet **1889**. — [2] *Donath* u. *Landsteiner*, Z. klin. Med. **58** (1906). — [3] *Eason*, Edinburgh med. J. **19** (1906). — [4] *Ehrlich*, Berl. klin. Wschr. **1899**. — [5] *Graefe* u. *Mueller*, Arch. f. exper. Path. **59** (1908). — [6] *Kasahara*, Z. Kinderheilk. **52** (1932). — [7] *Kolber* u. *Obermeyer*, Z. klin. Med. **13** (1888).

Osaka (Japan), Kaiserl. Univ.-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Jena. — Vorstand: Professor Dr. *Ibrahim*.)

Zur Problematik allergisch bedingter Lungeninfiltrate im Kindesalter.

Von
Dr. Hans-Ulrich Köttgen.

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 24. Juli 1933.*)

Wenn man an Hand der Literatur der Frage nachgeht, in welchen Regionen der Lungen die größeren infiltrativen Prozesse lokalisiert sind und besonders von welchen Stellen sie ihren Ausgang nehmen, so findet man immer wieder den Hinweis auf die ganz besonders nahen Beziehungen zum Lungenhilus. Es gilt dies in gleicher Weise von den croupösen Pneumonien wie von den ausgedehnten Infiltrationen, wie sie im Verlauf der Tuberkulose beobachtet werden, mögen sie nun als kollaterale oder perifokale Entzündungen, als Epituberkulosen oder Infiltrierungen bezeichnet werden. Dem entsprechend lag es auch nahe, in beiden Fällen bei dem Versuch einer Erklärung für das Zustandekommen derartiger kompakter, plötzlich auftretender, infiltrativer Prozesse der Nähe der charakteristischen Hilusorgane, nämlich der Lymphdrüsen, eine ganz besondere Bedeutung zuzuschreiben.

Wir wollen uns nun zuerst näher befassen mit den Verhältnissen, die wir bei den *croupösen Pneumonien* vorfinden, wobei wir allerdings gleich betonen möchten, daß wir nur die typischen Formen in unsere Betrachtungen einbeziehen wollen; denn man findet natürlich auch relativ kompakte, pneumonische Prozesse, die aber doch auf Grund ihrer Entstehung und des ganzen klinischen Verlaufes ganz anders bewertet werden müssen als diese. Wir können hier auf die Arbeiten *Engels* verweisen, die sich auf die Pathogenese der kindlichen Pneumonien beziehen. Als Vorbedingung für das Zustandekommen einer lobären Pneumonie nimmt er wie die meisten Autoren einen gegenüber Pneumokokken allergischen Zustand des Körpers an, der durch vorangegangene Infektionen erzeugt wird. Die grundlegenden allgemeinpathologischen Untersuchungen über die allergisch bedingten Entzündungen wurden bekanntlich von *Rößle* und *Gerlach* durchgeführt. Für die croupösen Pneumonien wurde zuerst von *Lauche* ein allergischer

Zustand angenommen, während *Duken* als erster darauf hinwies, daß für die Entstehung der tuberkulösen Infiltrate eine Allergie Vorbedingung sei, nachdem schon *Langer* über ihre Entstehung im Anschluß an Tuberkulininjektionen berichtet hatte. Von einem kleinen, kaum nachweisbaren Herd der Lunge oder Bronchialschleimhaut soll es nun zu einer Infektion der bronchialen Lymphknoten kommen. Diese schwellen stark an, und im Anschluß daran entwickelt sich ein Infiltrat in der Lunge, entweder in der Umgebung des Primärherdes oder, wie es z. B. fast immer bei den Unterlappenpneumonien der Fall ist, perihilär. Er kommt so auch zu einer Erklärung der ja auffallend seltenen Erkrankung des linken Oberlappens. Die diesem zugehörigen Lymphknoten liegen nach seinen Untersuchungen im Kindesalter relativ weit von der Lunge entfernt, wodurch eine perihiläre Infiltratbildung unmöglich gemacht sei. Das wesentliche Moment im Ablauf der lobären Pneumonie ist also nach seiner Ansicht die Infektion der Hilusdrüsen in einem allergischen Organismus, von denen aus es dann sekundär zu der Infiltratbildung in der Lunge kommt. Von pathologisch-anatomischer Seite ist diese Auffassung teilweise unterstützt worden (*Lauche*, *Strukow*), und zwar wurde von diesen Autoren angenommen, daß die sekundäre Infektion des Lungengewebes auf dem Wege der Lymphbahnen vor sich geht, in denen es zu einer Stauung und Umkehr der Stromrichtung kommen soll.

Wir haben nun in den letzten Jahren bei allen croupösen Pneumonien mit besonderer Sorgfalt die Art ihrer Lokalisation und Ausbreitung mit Hilfe der Röntgenuntersuchung verfolgt und möchten an Hand der dabei gewonnenen Erfahrungen zu einigen der einschlägigen Fragen Stellung nehmen. Bei Erkrankungen des *rechten Lungenoberlappens* sehen wir den Prozeß meist in den peripheren Teilen beginnen, und zwar an der Grenze zum Unter- bzw. Mittellappen. Die französischen Autoren haben dieser typischen Verschattung die Bezeichnung „triangle pneumonique" gegeben. Von dort breitete er sich dann hiluswärts aus, allmählich schmaler und weniger schattendicht werdend. Die Röntgenuntersuchung ergibt gerade hier sehr klare und eindeutige Bilder, da die untere Begrenzung des Oberlappens etwa horizontal verläuft, wodurch Subtraktionswirkungen vermieden werden. Entsprechende Beschreibungen finden wir auch bei anderen Autoren (*Aßmann*, *Engel*, *Grosser*).

Es würde einen nun überraschen, wenn die Entwicklung in den *Unterlappen* hiervon grundsätzlich verschieden wäre. In der Tat haben wir das auch nicht beobachten können. Bei Beginn der Erkrankung — die Verhältnisse der beiden Seiten sind sehr ähnlich — ist, worauf *Duken* als erster hingewiesen hat, meist in den obersten, paravertebralen Abschnitten zu suchen. Es besteht hier eine Differenz zu den Angaben *Engels*, nach dem die Unterlappenpneumonien fast ohne Ausnahme

um den Hilus herum lokalisiert sein sollen. Dieser Eindruck wird bei sagittaler Durchleuchtung in der Tat erweckt, da sich gerade diese Teile mit dem Hilus decken, und der schattengebende Prozeß von diesem auszugehen scheint. Das Bild ändert sich aber sofort bei Drehung des Patienten in den schrägen bzw. frontalen Durchmesser; es ist dann deutlich die wahre Lokalisation an der hinteren Thoraxwand erkennbar (Abb. 1). Neben den oben beschriebenen Formen sieht man noch solche, die ihren Ursprung mehr von der Basis des Unterlappens nehmen, die sich bei frontaler Durchleuchtung als länglich ovale, der hinteren Thoraxwand anliegende oder mehr rundliche Verschattungen darstellen (*Grosser*).

Bei Erkrankungen des *rechten Mittellappens* finden sich nach *Duken* in den ersten Stadien ebenfalls Verschattungen im Bereich seines obersten hintersten Abschnittes. Der Lappen ist meist aber schon sehr bald total infiltriert und gibt dann bei sagittaler Durchleuchtung ein etwa dreieckiges Bild mit der Basis am Herzen und der Spitze an der Thoraxwand. Die seitlichen Partien, die an den Unterlappen angrenzen, werden in manchen Fällen durch diesen teilweise fortgeleuchtet. Auch hier könnte man an eine perihiläre Infiltration denken, die richtige Deutung gibt wieder die Durchleuchtung im frontalen Durchmesser, die die typische, dreieckige Begrenzung zeigt.

Schließlich wären noch die *linksseitigen Oberlappenpneumonien* zu erwähnen, die im wesentlichen analoge Befunde ergeben, wie die der rechten Seite. Es wird dieser Eindruck noch dadurch verstärkt, daß nur in seltenen Fällen der ganze Lappen infiltriert ist, vielmehr häufig die Verschattung nur bis in die Höhe des Hilus reicht. Auch bei frontaler Durchleuchtung ist dies deutlich, worauf auch *Grosser* hinweist, der diese Grenze etwa in die Höhe der 3. bis 4. Rippe verlegt. Wie diese Befunde zu erklären sind, die wir übrigens in ähnlicher Form bei tuberkulösen Infiltraten erheben konnten, ist ungewiß. Sie mit der bei Pneumonien beobachteten, atmungsphysiologischen Verkleinerung in Zusammenhang zu bringen, ist wohl keinesfalls möglich, da eine derart weitgehende Retraktion der Lunge vom Zwerchfell nach oben nicht denkbar ist (*Duken*). Nur erwähnen möchte ich in diesem Zusammenhang die Theorie *Carnots*, ohne dieser damit beitreten zu wollen. Dieser nimmt eine Segmenteinteilung der Lungen an und glaubt, daß es von einem kleinen Entzündungsherd zu einer Reizung bulbomedullärer Zentren komme, die jeweils ein bestimmtes Lungengebiet versorgten. Dadurch sei die Abgrenzung des pneumonischen Prozesses zu erklären.

Ganz allgemein kann man sagen, daß, wie das ja bereits aus den Einzelbeschreibungen hervorging, *kompakte Infiltrationen eines ganzen Lappens im Kindesalter selten* sind, eine Ausnahme macht nur der Mittellappen, daß viel eher kleinste Infiltrationen beobachtet werden, bei denen aber doch das typische klinische Bild gefunden wird.

Wenn man diese Befunde überblickt, so tauchen einem doch Zweifel auf, ob es berechtigt ist, an den oben gegebenen Erklärungen für die Entstehung lobärer Pneumonien festzuhalten, speziell was die überragende Bedeutung des Lymphgefäß- und Drüsenapparates angeht. Auch hier haben zwar im Beginn und weiteren Verlauf von Pneumonien teilweise starke Lymphdrüsenschwellungen beobachten können. Es zeigt das aber nur, daß der Erreger bereits vorher irgendwo in der

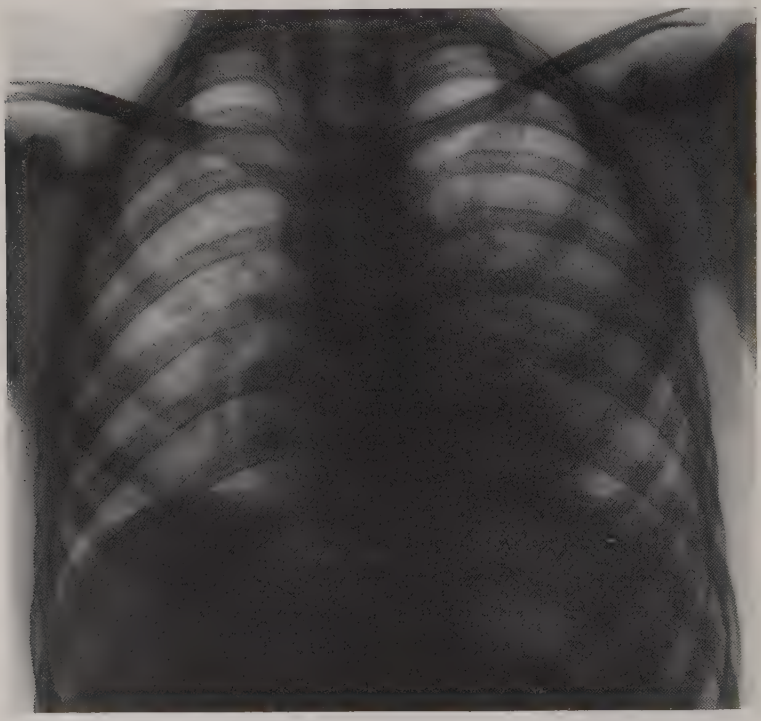


Abb. 1a. Croupöse Pneumonie im linken Unterlappen. Scheinbare Lokalisation am Hilus.

Lunge Fuß gefaßt hatte; die croupöse Pneumonie als solche tritt erst auf, wenn der Körper sich in einem allergischen Zustand befindet. In ähnlicher Form sahen wir diese auch bei sonstigen katarrhalischen Erkrankungen, die mit einer gewissen Allgemeininfektion verbunden waren, bei denen es dann auch evtl. zu einer Schwellung anderer Drüsengebiete und der Milz kam. Besonders aber erscheint es uns schwer verständlich, wie es auf lymphogenem Wege fast regelmäßig gerade zu einer Infektion der peripheren Teile unter Überspringung der nähergelegenen kommen soll. Auch das schlagartige Auftreten der croupösen Pneumonien läßt sich bei lymphogener Entstehung nicht erklären, wo

man doch vielmehr ein langsames Fortschreiten erwarten sollte. Noch mehr ist das der Fall, wenn man wie *Strukow* annimmt, daß thrombotische Prozesse in den Lymphbahnen und dadurch bedingte Stauung und Umkehr der Stromrichtung eine ausschlaggebende Rolle spielen sollen. Es erscheint uns auch nicht berechtigt, in diesem Zusammen-

Abb. 1b. Seitliche Aufnahme. Es zeigt sich hierauf deutlich, daß der Prozeß nicht vom Hilus, sondern von der hinteren Thoraxwand ausgeht.

hang die von *Borm* beim Tier beschriebenen, interstitiellen Lungenveränderungen zum Vergleich heranzuziehen. Der Prozeß schreitet bei diesen nicht so sehr von den Hiluslymphdrüsen peripherwärts fort, sondern greift von den diffus entzündeten feinsten Bronchien und Bronchiolen auf das Interstitium und die in ihm liegenden Lymphbahnen über. Es gibt in der Tat auch beim Menschen Erkrankungen, die eine gewisse Ähnlichkeit in der Entwicklung haben wie die von *Borm* beschriebenen Veränderungen, und zwar einmal jene besondere Form

einer chronischen Miliartuberkulose, die unter dem Namen Lymphangitis reticularis chronica oder Miliarlupoid beschrieben ist, und manche Fälle von chronischer, interstitieller Lungensyphilis. Gerade dann erscheint uns auch die periophere Lage der Infiltrate schwer verständlich, wenn man nicht einmal einen, wenn auch noch so kleinen Lungenprimärherd annimmt, sondern die Erstinfektion in der Trachealoder Bronchialschleimhaut sucht (*Lauche*). Der von *Engel* aufgestellten Theorie, daß der linke Oberlappen deshalb so selten befallen werde, da im Kindesalter die regionären Lymphdrüsen relativ abseits liegen, hält *Grosser* mit Recht entgegen, daß diese besonderen anatomischen Verhältnisse sich im Laufe der Jahre verlören, trotzdem aber die linksseitige Oberlappenpneumonie selten bleibe. Gleichzeitig weist er darauf hin, daß für das extrem seltene Befallenwerden des rechten Unterlappens in den beiden ersten Lebensjahren *Engel* eine besondere Hilfshypothese benötigt, daß nämlich der rechte Oberlappen und linke Unterlappen infolge ihrer geringeren Durchlüftung während dieser Zeit ganz besonders prädisponiert wären.

Wie nun der Verlauf der croupösen Pneumonien sich abspielt, ist noch nicht mit Sicherheit bekannt. *Loeschcke* nimmt an, daß die zu der hyperergischen Entzündung führende Reinfektion in der Lunge stattfindet. Es bildet sich in den Alveolen ein fribrinarmes, leukocytenfreies, flüssiges Exsudat mit massenhaft Pneumokokken; diese Flüssigkeit kommt in die Bronchien und wird von diesen in die Nachbaräste aspiriert, so daß es bald zu einer Infektion eines ganzen Lappens kommt. Man kann diese Aspiration in die Nachbaräste in ähnlicher Form gut beobachten nach Jodölfüllungen der Lungen. Einen Hinweis für die Bedeutung des flüssigen Mediums für die Lappenausbreitung der Pneumonien sieht er noch darin, daß croupöse Pneumonien bei Erkrankungen, bei denen man eine Ödembereitschaft der Lungen voraussetzen kann, gehäuft auftreten, besonders bei der Nephritis. Auch das Auftreten der Pneumonie cruciata läßt sich unter der Annahme einer bronchogenen Streuung gut erklären; man kann ja sowohl bei Tuberkulosen das Auftreten gekreuzter Herde auf bronchogenem Wege beobachten, wie es auch nach Jodipinfüllungen infolge stärkerer Hustenstöße zu einer Versprayung des Kontrastmittels in die gegenüberliegende Seite kommt. Neben der Verbreitung durch Aspiration nimmt dann *Loeschcke* noch ein kontinuierliches Fortschreiten an, ähnlich wie man es beim Erysipel findet. — Einige Beobachtungen *Dukens* erscheinen uns noch besonders geeignet, die Theorie einer bronchogenen Erkrankung zu stützen. Einmal konnte er Bronchopneumonien von Kindern beobachten, die nach 2—3 Tagen in typische croupöse Pneumonien übergingen. Dann sah er 2 Erwachsene, die am gleichen Tage an einer Bronchopneumonie erkrankten. Während bei dem einen Patienten sich nur verschiedene

bronchopneumonische Herde entwickelten, trat bei dem anderen nach 4 Tagen schlagartig eine croupöse Pneumonie beider Unterlappen auf, die von typischem, kontinuierlich hohem Fieber mit kritischem Abfall begleitet war.

Für die Entstehung und schnelle Ausbreitung einer croupösen Pneumonie spielen nun wahrscheinlich auch noch andere Faktoren eine Rolle, die nicht unerwähnt bleiben dürfen. *Tendeloo* hat auf die große Bedeutung hyperämischer Zustände in den Lungen hingewiesen. Diese geben einmal überhaupt erst die Vorbedingung zur Entstehung heftiger Entzündungen mit rascher und starker Exsudation, dann aber auch, besonders wenn sie mit einer serösen Transsudation in die Alveolen verbunden sind, eine sehr günstige Ansiedlungsfläche für Mikroorganismen. Ein weiteres begünstigendes Moment sieht er darin, daß die hyperämischen Lungenteile starrer und dadurch schlechter durchlüftet werden. Die Bedeutung der Hyperämie zeigen z. B. die Fälle, bei denen es im Anschluß an Traumen des Thorax oder nach Erkältungen zum Auftreten von Pneumonien kam, da man gerade hier eine nachfolgende, reaktive vermehrte Durchblutung der Lungen annehmen darf. Eine weitere Stützung kann man wohl darin erblicken, daß die kranialsten Abschnitte der Lungen, die erfahrungsgemäß am geringsten durchblutet sind, meist keine oder nur eine schlaffe, unvollkommene Hepatisation aufweisen. Auch *Tendeloo* sieht die Erkrankung nicht als primär an, verhält sich aber abwartend gegenüber der Frage, inwieweit eine spezifische Allergie in Frage komme, oder ob bereits unspezifische Einflüsse, wie Erkältungen, eine genügende Vorbereitung bilden könnten.

Besonders von *Lauche* wurde er darauf hingewiesen, daß eine lobäre Pneumonie sich nur in einem Organismus entwickeln könne, der durch vorangegangene Infektionen mit dem gleicher Erreger sensibilisiert sei. Daneben sprach er allerdings auch Faktoren, die geeignet sind, die Widerstandskräfte herabzusetzen, wie Vergiftungen, Erkältungen, Traumen eine gewisse Bedeutung zu. Es spricht dafür einmal, daß croupöse Pneumonien während der ersten 5 Lebensmonate fehlen und von dieser Zeit an im ersten Jahrzehnt ständig zunehmen, um sich dann auf etwa der gleichen Höhe zu halten. Man kann sich dies damit erklären, daß der Organismus eine gewisse Zeit benötige, um allergisch zu werden. Eine weitere Beobachtung schien ebenfalls in diesem Sinne zu sprechen, daß nämlich lobäre Pneumonien bei Neugeborenen beobachtet wurden, deren Mütter ebenfalls hieran erkrankt waren, so daß man also annehmen durfte, daß die besondere Reaktionslage diaplazentar auf den Fetus übergegangen sei. Die Bedeutung gerade dieser Fälle — es sind im ganzen 10 bekanntgeworden — wird neuerdings von *Wiskott* abgestritten, da weder der klinische Verlauf noch das pathologisch-

anatomische Bild charakteristisch für reife, croupöse Pneumonien gewesen sei. Ähnliche Befunde, wie die beschriebenen, seien auch bei Neugeborenen gesunder Mütter festgestellt worden. *Wiskott* weist seinerseits auf die fließenden Übergänge von den Bronchopneumonien zu den lobären Pneumonien hin, wobei er in den letzteren den Ausdruck einer besonders ausgereiften Infektionsabwehr sieht. Er hält es, damit das Bild einer croupösen Pneumonie zustande komme, für erforderlich, daß eine zwar von der Umwelt abhängige, aber doch altersgereifte Reaktionslage mit einer altersgereiften Infektionsabwehr zusammentreffe. Auch *Kramàr* weist auf die fließenden Übergänge zwischen Bronchopneumonien und croupösen Pneumonien hin. Seine Auffassung geht übrigens dahin, daß sich der Körper während der Pneumonie in einem anergischen Zustand befindet, was er aus dem Ausfall der Pneumokokkenhautprobe erschließt. Es bestehen nach ihm die beiden Möglichkeiten, daß der Organismus ursprünglich anergisch war und erst auf Grund der überstandenen Pneumonie seine Allergie gewinnt, oder daß die Krankheit in einem bereits allergischen Organismus entstand. Hier geht die Allergie erst nach Ausbruch der Krankheit und durch dieselbe verloren, um später dann zurückzukehren.

Wenn wir noch einmal auf die Bezeichnungsweise zurückkommen dürfen, so *erscheint es uns* im Hinblick auf die vorangegangenen Erwägungen über die Entstehung und Ausbreitung pneumonischer Prozesse *nicht sehr glücklich, in so zahlreichen Fällen von perihilären Infiltrationen zu sprechen.* Es würde diese Ausdrucksweise doch nur dann eine Berechtigung haben, wenn der Prozeß einmal um den Hilus herum lokalisiert wäre und auch in genetischer Beziehung enge Zusammenhänge zu ihm aufwiese. Beides scheint uns aber nicht der Fall zu sein. *Ähnliches gilt von dem Begriff „zentrale Pneumonien"*, von denen man auch nur wird sprechen dürfen, wenn man bei verschiedenem Strahlengang eine direkte Lokalisation am Hilus hat feststellen können. Derartige Formen scheinen uns aber im Kindesalter sehr selten zu sein (s. auch *Grosser*).

Wie liegen nun die Verhältnisse bei den *tuberkulösen Infiltraten?* Wir werden uns in diesem Zusammenhang im wesentlichen mit solchen zu befassen haben, die im Verlauf des Primär- oder Sekundärstadiums auftreten, wobei wir allerdings betonen möchten, daß wir eine scharfe Trennung in Primär- und Sekundärinfiltrierungen, wie sie *Redeker* vorgeschlagen hat, nicht durchzuführen pflegen. Wir stehen, wie auch andere Autoren (*Hamburger-Dietl, Kleinschmidt*), auf dem Standpunkt, daß in vielen Fällen eine genaue klinische Abgrenzung nicht möglich ist, und daß auch rein theoretisch der Übergang vom Primär- zum Sekundärstadium zu sehr ein fließender ist, als daß eine scharfe Trennung angebracht erschiene.

Auch über das Wesen und die Entstehung der tuberkulösen Infiltrate, die unter den verschiedensten Namen beschrieben sind, besteht noch keine Klarheit. Es liegt das vornehmlich daran, daß pathologisch-anatomische Unterlagen bis jetzt noch immer fast ganz fehlen, da der Verlauf dieser infiltrativen Prozesse als solcher eigentlich stets ein gutartiger ist. Die sog. Frühinfiltrate, die im Kindesalter ja recht selten sind, und die völlig anders zu beurteilen sind, möchten wir nicht in die Besprechung einbeziehen. Selbst Kavernen pflegen, wenn sie einmal in diesen gutartigen lobären Infiltraten auftreten, überraschend schnell auszuheilen (*Simon* und *Redeker*). Auch Meningitiden, die ja relativ schnell zum Tode führen, so daß man unveränderte Bilder erwarten könnte, haben wir nie im Anschluß an größere Infiltratbildungen beobachtet. Wir hatten vor anderthalb Jahren Gelegenheit, gerade die Erscheinungen der Anfangsstadien der Tuberkulose an einem relativ größeren Material zu studieren. Es waren Fälle, im ganzen etwa 60 bis 70, die in einem Kindergarten infiziert waren. Da sie diesen zum Teil nur ganz vorübergehend besucht hatten, war man in der Lage, mit großer Bestimmtheit den Infektionstermin festzulegen. Wir konnten hier beobachten, daß infiltrative Prozesse stets erst nach 3—4 Monaten sich entwickelten, und zwar kam es zu einem schlagartigen Auftreten, eben auf Grund der besonderen Reaktionslage des Körpers. Da nun Meningitiden nach unseren Erfahrungen gerade in den ersten Monaten nach der Infektion auftreten, kann man in solchen Fällen sagen, daß die erste Gefahrenperiode überwunden ist. Natürlich besteht später immer noch die Möglichkeit der Entstehung einer Meningitis, wenn es zu einer hämatogenen Streuung speziell einer Miliartuberkulose kommt. Es ist dies natürlich prognostisch für uns sehr wesentlich. Am deutlichsten wird diese Gutartigkeit beleuchtet durch die Tatsache, daß nur von einem einwandfreien Fall eine histologische Untersuchung veröffentlicht werden konnte, der infolge einer Fehldiagnose zur Operation kam, wobei dann eine Probeexcision vorgenommen wurde (*Rubinstein*). Es zeigte sich, daß das Lungenparenchym aus rundzelligen, epitheloiden, fibroblastischen Elementen bestand neben geringen Mengen von Alveolarepithel und Riesenzellen. Letztere lagen besonders auch in den Alveolen. Es bestand der Eindruck, daß es sich im wesentlichen um proliferativ reparative Prozesse handele. In diesem Fall bildete sich in der Tat später das Infiltrat zurück, während man bei den zur Sektion gelangten Fällen nie sicher erkennen kann, ob diese Tendenz bestand.

So kann es auch nicht wundernehmen, daß, soweit überhaupt *anatomische Befunde* beschrieben sind, die Ergebnisse stark voneinander abweichen. Wir finden alle Übergänge von schweren, destruktiven käsigen Prozessen, die natürlich vollkommen anders aufgefaßt werden

müssen, bis zu unspezifischen Pneumonien nur mit begleitender, spezifischer, käsiger Lymphadenitis. Man wird zwar bei der klinischen Untersuchung anfangs manchmal käsige Pneumonien mit diesen gutartigen Infiltraten verwechseln können, wodurch es auch erklärlich ist, daß öfter Übergänge zwischen beiden beschrieben sind, biologisch bestehen aber nach unserer Auffassung a priori tiefgreifende Unterschiede. *Pagel* hat in anscheinend einschlägigen Fällen kleinere, sich zurückbildende, käsige Herde in einem verdichteten Lungengewebe gefunden. Dieses selbst bestand aus einem atelektatischen Grundgewebe mit reichlich nichtverkäsenden Riesenzellentuberkeln innerhalb der verdickten Septen und einem Abschuppungskatarrh innerhalb der Lungenbläschen mit oder ohne Riesenzellen. Wesentlich war dabei, daß in diesen spezifischen Veränderungen außerhalb des Herdkernes jegliche Verkäsungen wie auch Tuberkelbacillen fehlten.

Es würde zu weit führen, wenn wir in diesem Zusammenhang auf alle *Theorien der Genese der tuberkulösen Infiltrationen* eingehen wollten, wir möchten uns deshalb auf die Wiedergabe einiger Grundanschauungen beschränken, speziell soweit sie uns im Vergleich zu den croupösen Pneumonien interessieren. Auch hier stehen sich im wesentlichen zwei Anschauungen gegenüber. Nach der einen steht im Mittelpunkt der Erkrankung eine Tuberkulose der bronchialen Lymphdrüsen (*Simon* und *Redeker*, *Kleinschmidt*). Von diesen diffundiert das tuberkulöse Gift in die Umgebung und ruft hier die genannten Veränderungen hervor als sog. perihiläre Lungeninfiltrierungen (*Ranke*, *Tendeloo*). Nach *Keinschmidt* besteht noch die Möglichkeit, daß es infolge der Lymphadenitis zu einer Stauung und Verstärkung der schon physiologischerweise vorhandenen retrograden Lymphströmung und damit zu einer Verschleppung nicht nur von Tuberkulotoxin, sondern auch von Bacillen kommt. Im Gegensatz hierzu vertreten *Hamburger* und *Dietl* die Auffassung, daß es unwahrscheinlich sei, daß die im mediastinalen Bindegewebe eingebetteten, von einer bindegewebigen Kapsel umgebenen und vom Lungenparenchym durch die Pleura getrennten Bronchialdrüsen der Ausgangspunkt für entzündliche, im Gewebe der Lunge sich abspielende Vorgänge sei. Statt dessen vermuten sie als Focus intrapulmonal gelegene Herde, um die herum sich die wesentlich toxisch bedingten Infiltrate entwickeln, wie es die anderen Autoren allerdings auch für eine kleine Zahl von Fällen annehmen. Es spricht hierfür, daß teilweise nach der Rückbildung des Infiltrates kleine Herdschatten sichtbar werden: wenn diese in anderen Fällen sich nicht finden lassen, so kann darin noch kein Gegenbeweis gesehen werden, da die Herde entweder bereits mit dem Infiltrat resorbiert seien oder für eine röntgenologische Darstellung zu klein oder zu ungünstig gelegen sein können. Auch wir konnten öfters einwandfrei beobachten, daß

sich die Infiltrate um intrapulmonale Herde entwickelten. So sahen wir z. B. bei einem 4 Monate alten Säugling im Anschluß an eine Tuberkulinreaktion eine kompakte Infiltration beider linker Lungenlappen auftreten, die sich im Laufe von 9 Wochen zurückbildete. Als das Kind mit 11 Monaten an einer akuten Peritonitis zugrunde ging, zeigte die Sektion, daß eine Miliartuberkulose der Lungen bestand, die sich aber röntgenologisch nicht hatte nachweisen lassen. Bei anderen Kindern sahen wir dagegen nach Rückbildung des Infiltratschattens kleinste, zum Teil verkalkte Herdschatten zurückbleiben. Warum nun z. B. bei einer Miliartuberkulose nur die eine Seite betroffen wird, können wir nicht sagen, es spielen da lokale Bedingtheiten eine Rolle. Wir treffen auch hier wieder analoge Verhältnisse bei den croupösen Pneumonien, wo man ebenfalls die Erreger im Blut findet, aber doch nur ein Lungenteil erkrankt. *Simon* und *Redeker* haben die Ansicht geäußert, daß derartige Herde wahrscheinlich erst sekundär auf hämatogenem Wege in den infiltrierten Lungenabschnitten entständen; uns erscheint diese Annahme nach dem Gesagten sehr unwahrscheinlich. Gegen die Theorie einer lymphogenen Metastasierung spricht ja auch noch folgendes. Man sieht eine solche ja in der Tat bei der Tuberkulose z. B. von einem Primärherd aus, kann dann aber beobachten, daß die neuen Herde sich stets hiluswärts entwickeln, während man doch, wenn die genannte Theorie richtig wäre, auch hier peripher gelegene, durch retrograde Lymphströmung entstandene Herde erwarten müßte.

Auch *Pagel* konnte, wie schon erwähnt, einen verkäsenden Herdkern nachweisen. Um diesen herum konnte er nun weder Verkäsungen noch Tuberkelbacillen beobachten und ist deshalb der Meinung, daß es sich bei den Infiltrationen, wie das *Duken* schon früher geäußert hatte, um den *Ausdruck einer allergischen Reaktion* handelt. Man findet nämlich die gleichen Bilder von nicht verkäsenden, tuberkelbacillenfreien, tuberkuloiden Granulomen mit Riesenzellen im Anschluß an Tuberkulinreaktionen, ähnliche aber auch, wie wir besonders aus den Arbeiten *Rößles* wissen, ganz allgemein bei verzögertem Ablauf einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Diese Tuberkel sind hier also nicht ein Reaktionsprodukt auf die Vermehrung von Tuberkelbacillen und ihren zelligen Abbau, sondern der Ausdruck einer bestimmten Gewebsempfindlichkeit, die die von dem Kern ausgehenden Giftwirkungen zur Geltung kommen läßt (*Pagel*). — Gerade hier bestehen ja *Differenzen gegenüber den croupösen Pneumonien. Bei diesen* steht die *direkte Bakterienwirkung* und damit auch der *entzündliche Reiz* im Vordergrund, während *bei den tuberkulösen Infiltraten* die *Überempfindlichkeitserscheinungen* überwiegen. Es drückt sich das auch in der Gewebsreaktion aus, wir haben in dem einen Fall ausgesprochen exsudative Prozesse, im anderen neben diesen im Interstitium gelegene Schwellungs-

zustände und tuberkuloide Granulombildungen. *Gemeinsam* ist beiden *die allergische Reaktionslage* als Basis.

Wie nun auch der Weg im einzelnen sein mag, so viel kann man wohl mit Sicherheit sagen, daß *das Auftreten derartiger infiltrativer Prozesse geknüpft* ist *an das Zusammentreffen einer starken Toxinproduktion mit einer hohen Allergie* und dementsprechend kräftiger Abwehr des Körpers, wodurch es zum Auftreten einer hyperergischen Reaktion kommt. *Die Giftempfindlichkeit muß dabei herabgesetzt sein*, da andernfalls Einschmelzungen und Verkäsungen die Folge wären. Man muß, worauf wir bei dieser Gelegenheit noch einmal hinweisen möchten, unbedingt scharf trennen zwischen den beiden Begriffen Reizempfindlichkeit und Giftempfindlichkeit, die in vielen Fällen gerade der umgekehrte Ausdruck der Reaktionsbeantwortung des Körpers sind. Dementsprechend sind auch die Prozesse, die unter ihrem Einfluß entstehen, ganz verschieden zu bewerten. So befand sich z. B. der obenerwähnte Säugling mit der Miliartuberkulose in einer besonders hohen Reizempfindlichkeit; eine Tuberkulinreaktion genügte, um eine Infiltration einer ganzen Lungenseite herbeizuführen, die aber spontan sich wieder zurückbildete — ein Ausdruck einer relativ geringen Giftempfindlichkeit. In anderen Fällen, die sich durch eine hohe Giftempfindlichkeit auszeichnen, sehen wir dagegen z. B. aus einer alten Miliartuberkulose sich plötzlich eine zum Tode führende käsige Pneumonie entwickeln. Sehr deutlich liegen die Verhältnisse ja auch bei der Entstehung der Phlyktänen. Wir fassen diese als Ausdruck einer hohen Reizempfindlichkeit auf und sehen sie entstehen, wenn sich der Körper in einer verhältnismäßig günstigen Phase seines Abwehrkampfes gegen die Tuberkulose befindet. Verschlechtert sich aber dieser Zustand, steigt die Giftempfindlichkeit und treten damit die exsudativen und destruktiven Prozesse in den Vordergrund, so pflegen die Phlyktänen zu verschwinden. Es ist allerdings nicht berechtigt, in diesen Fällen auch stets eine starke Hautüberempfindlichkeit gegen Tuberkulin vorauszusetzen, wie das ja teilweise geschehen ist. So konnte *Unshelm* mehrmals bei perifokalen Infiltraten eine schwache oder spät auftretende Pirquetsche Reaktion feststellen, bei einzelnen sogar ein völliges Fehlen derselben: auch *Blacher* beschreibt einen Fall von epituberkulöser Infiltration, bei dem die Tuberkulinreaktion negativ wurde. Es bleibt allerdings immer etwas fraglich, ob die Infiltrate nun wirklich spezifischer Natur waren und nicht etwa chronische Pneumonien, wie wir sie ja gar nicht selten sehen, solange die autoptische Bestätigung fehlt. Neben dem rein theoretischen Interesse ist diese Feststellung ja von großer Bedeutung für die Differentialdiagnose gegenüber unspezifischen infiltrativen Prozessen.

Wie schon erwähnt, wird von mehreren Autoren eine sehr enge Beziehung der lobären Lungeninfiltrate mit den Hilusdrüsen ange-

nommen und dementsprechend bei der Schilderung der röntgenologischen Befunde die Lokalisation um den Hilus herum betont und von perihilären Infiltraten oder z. B. Hilusinfiltrierungen gesprochen. Wir pflegen auch hier wie bei den croupösen Pneumonien diese Bezeichnung zu vermeiden. Zwar projiziert sich in der Tat ein großer Teil dieser Infiltrate auf den Hilus, doch zeigt dann die schräge bzw. seitliche Röntgenuntersuchung oft, daß der Prozeß in Wirklichkeit nicht am Hilus, sondern z. B. an der hinteren Thoraxwand liegt. Da man nun praktisch immer eine Begrenzung auf einen Lungenlappen konstatieren kann, ziehen wir eine dementsprechende Bezeichnung vor (Abb. 2). Der Fall von *Rubinstein* ist auch in dieser Hinsicht lehrreich, da bei der Operation festgestellt wurde, daß die Infiltration zwar bis zum Hilus reichte, aber scharf gegen diesen abgesetzt war und in keinem sichtbaren Zusammenhang mit ihm stand. Das Röntgenbild zeigte die typische, dreieckige, sog. perihiläre Verschattung.

Was die Verteilung auf die einzelnen Lappen angeht, so erkrankt auch hier der rechte Oberlappen am häufigsten. Oft finden wir keine totale Infiltration eines ganzen Lappens, größere Abschnitte pflegen frei zu bleiben. Auf eine Besonderheit, die wir beim linken Oberlappen zu beobachten Gelegenheit hatten, wiesen wir bereits bei der Besprechung der croupösen Pneumonien hin; dieser bietet nämlich manchmal trotz der anderen Lappenbegrenzung ein dem rechten Oberlappen entsprechendes Bild. Im übrigen sehen wir recht häufig einen marginalen, d. h. an den Pleuraspalten gelegenen Sitz der Infiltrate. Gerade bei diesen ist eine besonders sorgfältige Untersuchung sehr wesentlich, um Verwechslungen mit interlobären Exsudaten zu vermeiden, worauf wir im folgenden noch näher zu sprechen kommen werden. Die Rückbildung pflegt — im Gegensatz zu dem Verhalten bei croupösen Pneumonien — ihren Verlauf von der Peripherie zum Hilus hin zu nehmen.

Es ist ja nur zu naheliegend, daß bei der Unterscheidung zweier Krankheiten, wie der croupösen Pneumonie und der tuberkulösen, perifokalen Infiltrate, die in so vielen Punkten, mag es sich um ihre Genese oder um ihre Lokalisation handeln, Ähnlichkeiten aufweisen, leicht *differentialdiagnostische Schwierigkeiten* auftauchen. Es ist deshalb manchmal in den Anfangsstadien ganz unmöglich, eine sichere Trennung zwischen beiden zu ziehen; auch die Tuberkulinreaktion kann uns hier, worauf wir schon hinwiesen, keine ganz sichere Entscheidung geben, da sie in einigen Fällen bei tuberkulösen Infiltraten negativ sein soll, man auf der anderen Seite ja aber natürlich auch bei Pneumonien von früher tbc.-infizierten Kindern positive Resultate erhält. Wir möchten uns nun mit der klinischenDiagnostik im einzelnen nicht befassen, die von *Grosser* eingehend behandelt wurde, sondern nur noch auf einige röntgenologische Fragen eingehen, besonders soweit sie die Abgrenzung

der Infiltrationen gegenüber anderen Veränderungen betreffen. Wir werden uns dabei ganz allgemein mit den Prozessen zu beschäftigen haben, die sich in Form größerer, mehr oder weniger homogener Verschattungen darstellen; da solchen Bildern die verschiedensten Prozesse zugrunde liegen können, ist es möglich, daß hier Zweifel bezüglich ihrer Deutung entstehen. Diese Schwierigkeiten bestehen besonders dann, wenn es sich um Prozesse handelt, die sich auf den Hilus projizieren,

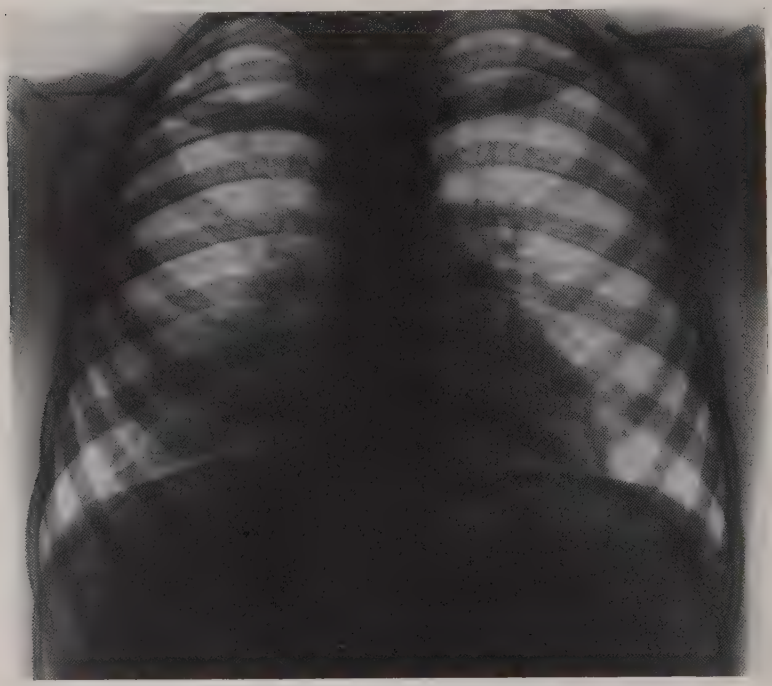


Abb. 2a. Tuberkulöses Mittellappeninfiltrat.

was schon aus der verschiedenen Beurteilung, die sie bei den Autoren gefunden haben, ersichtlich ist. Man findet hier besonders häufig Verschattungen mit dreieckiger Begrenzung, wobei die Basis der Hilusgegend und dem rechten Herzrand aufsitzt. Von *Sluka* und *Rach*, die diese Verschattung zuerst als typisch beschrieben, wurde als Substrat ein infiltrativer Prozeß angenommen, der sich um den Hilus herum lokalisiert, eine intrapulmonale Hilustuberkulose. *Rach* revidierte später seine Ansicht dahin, daß er in dieser Verschattung den Ausdruck einer Schwellung und evtl. Verkäsung intrapulmonal gelegener Hilusdrüsen sah, weshalb er die Bezeichnung Verkäsung intrapulmonaler Hilusdrüsen vorzog. *Eisler* wies demgegenüber darauf hin, daß in

manchen dieser Fälle die physikalischen Symptome so unbedeutend seien bzw. völlig fehlten, die Patienten auch kaum über Beschwerden klagten und endlich der Prozeß oft lange unverändert bestehen bleibe. Er hielt aus diesen Gründen einen infiltrativen Prozeß für unwahrscheinlich und deutete diese Verschattungen als interlobäre, adhäsive

Abb. 2b. Seitliche Aufnahme. Im Herzschatten ist der typische dreieckige Infiltratschatten sichtbar.

Pleuritiden. Als charakteristisches Symptom gab er später das sog. Fahnenphänomen an, daß nämlich die Verschattung bei Änderung der Röhrenstellung ihre Gestalt wechsele. Von *Fleischner*, der sich in einer Studie eingehend mit den interlobären Exsudaten beschäftigte, wurde zu deren Erkennung empfohlen, den Patienten bei dorsoventraler Durchleuchtung extrem nach hinten zu beugen, damit der Spalt in einer Ebene getroffen würde. An Stelle der breiten flächenhaften Ver-

schattung sieht man dann nur noch einen dunklen Streifen. Es trifft diese Methode natürlich nur für die in den Hauptspalten gelegenen Prozesse zu, die Erkennung der in der kleineren zwischen rechten Ober- und Mittellappen gelegenen pflegt ja meist auch keine Schwierigkeiten zu machen, da hier schon bei sagittaler Durchleuchtung der Spalt meist tangential getroffen wird. Auf der gleichen Überlegung fußte die frühere Angabe von *Béclère* und *Holzknecht* bei dorsoventraler Durchleuchtung nach Hochstellung der Röhre von einem möglichst tief gelegenen Punkte zu beobachten. *Fleischner* weist besonders auch auf die gerade hier sehr wesentliche Bedeutung der schrägen bzw. frontalen Durchleuchtung hin, wodurch es einem ebenfalls gelingt, die Spaltflächen tangential zu treffen. Auch zur Differenzierung der kostomediastinalen Schwarten, wie sie von *Herrnheiser* beschrieben sind, ist dieses Verfahren wesentlich, da auch diese sonst die Möglichkeit zur Verwechslung mit infiltrativen Prozessen geben können. — Ein anderes Merkmal zur Unterscheidung von Pleuritiden und Infiltrationen besteht darin, daß bei den ersteren die Gefäßzeichnung besonders deutlich hervortritt, während sie bei Infiltrationen weniger gut zu erkennen ist. Dafür zeichnen sich hier die Bronchien infolge ihres im Verhältnis zum Lungenparenchym relativ großen Luftgehaltes als helle Streifen gut ab.

Die früher von verschiedenen Röntgenologen geäußerte Annahme, daß bei diesen Dreiecksschatten der tuberkulöse Prozeß von den Hilusdrüsen auf das Lungengewebe übergreife, ist wohl inzwischen allgemein verlassen, besonders da bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung sich derartige Befunde nie aufdecken ließen. *Aßmann* und *Duken* haben in einzelnen autoptisch kontrollierten Fällen bei bestehender Bronchialdrüsentuberkulose unspezifische, bronchopneumonische Prozesse gefunden.

Auch Atelektasen im Verlauf einer Bronchialdrüsentuberkulose vermögen ähnliche Bilder zu machen. Gerade deren Unterscheidung gegenüber infiltrativen Prozessen ist oft schwer, manchmal unmöglich zu treffen (*Aßmann*). Nach *Dukens* Erfahrungen sind Atelektasen im Kindesalter bei Bronchialdrüsentuberkulose gar nicht so selten anzutreffen. Es kommt durch diese zu einem Bronchialverschluß und nun im Lauf der Zeit zu einer Aufsaugung der Luft aus dem abgeschlossenen Lungenabschnitt. Auch nach einer stärkeren Schwellung der Schleimhaut der Bronchien und Bronchiolen ist nach dem gleichen Vorgang die Entwicklung von Atelektasen möglich. *Duken* bezeichnete diese Formen als Absorptionsatelektasen. Eine andere Entstehungsweise ist die im Verlauf von pleuritischen speziell auch interlobär gelegenen Exsudaten. Ebenso wie nach Anlegung eines Pneumothorax kann sich die Lunge infolge ihrer Elastizität auf den Hilus hin zurückziehen, wobei sie ihren Luftgehalt verliert. *Duken* spricht hier, um die andere

Entstehung anzudeuten, von Lungenstillstandsatelektasen. Bei der klinischen Untersuchung ist über den Atelektasen neben einer Dämpfung ein sehr leises, bronchiales Atemgeräusch sog. fernes Bronchialatmen charakteristisch. Im allgemeinen wechselt die Intensität des Befundes oft, man findet zeitweise auch Knisterrasseln und gröbere Rasselgeräusche, was auf den wechselnden Luftgehalt zurückgeführt wird, da der Verschluß ja meist kein absoluter ist. Röntgenologisch findet sich eine mehr oder weniger intensive, homogene Verschattung; bei der Inspiration verschiebt sich diese, was zur Abgrenzung gegenüber einer pleuritischen Schwarte wesentlich ist, kranialwärts, also eine paradoxe Atembewegung.

In der Hauptsache werden diese Verschattungen aber doch durch echte infiltrative Prozesse gebildet, seien sie nun spezifisch tuberkulöser oder unspezifischer Natur. Gerade deren röntgenologische Unterscheidung speziell in den Anfangsstadien kann aber auch in manchen Fällen große Schwierigkeiten bereiten, so daß evtl. erst der weitere Verlauf die endgültige Klärung bringen kann. Meist wird einem ja die Anamnese oder der klinische Befund den rechten Weg weisen, sonst helfen einem aber auch Hinweissymptome auf die Tuberkulose, wie starke Schwellung der paratrachealen Lymphdrüsen, hämatogene Streuherde oder eine doppelseitige, lamelläre Pleuritis. Dann sehen wir noch öfter, daß die tuberkulösen Infiltrate ein relativ großes Volumen einnehmen, im Gegensatz zu den croupösen Pneumonien. Man kann damit in Einklang bringen, daß man über tuberkulösen Infiltraten oft nur einen auffällig geringen Befund speziell auch nur sehr leises oder fast aufgehobenes Atemgeräusch hört. Es wäre das so zu erklären, daß auch die größeren Bronchien weitgehend zugeschwollen sind und so das Atemgeräusch nicht genügend weiterleiten können. Wir möchten darin einen Ausdruck dafür sehen, daß bei ihnen der Empfindlichkeitsreiz ganz den entzündlichen Reiz überwiegt. Endlich wäre noch des Umstandes Erwähnung zu tun, daß mehrere der geschilderten Prozesse öfter gleichzeitig auftreten. So kommt es im Verlauf oder im Anschluß an croupösen Pneumonien zu Interlobärpleuritiden, und auch die perifokalen Entzündungen sind nicht selten von einer Reaktion der Interlobärpleura begleitet. Ein wichtiges klinisches Symptom ist uns bei Interlobärpleuritis der re- oder intermittierende Fiebertypus. Natürlich finden wir diesen nur bei stärkerem Befallensein, nicht bei den geringen Entzündungen, wie sie z. B. im Verlauf jeder marginalen Pneumonie auftreten. Andererseits konnte *Duken* im Verlauf von exsudativen, interlobären Pleuritiden mehrmals das Auftreten größerer Atelektasen beobachten, wodurch die Diagnosenstellung wesentlich erschwert werden kann, da man zum mindesten zeitweise ganz uncharakteristische Bilder findet. Das oben geschilderte Symptom des Wechsels des Be-

fundes über Atelektasen bewährt sich hier gut. Entsprechend dem verschiedenen Luftgehalt ist auch die Verschattung bald intensiver, bald geringer, wodurch dann wieder das charakteristische Bild der Interlobärpleuritis in Form einer bikonvexen Verschattung bei frontalem Strahlengang deutlicher hervortritt. Immerhin wird es einem bei Beachtung der verschiedenen geschilderten Symptome auch in solchen diagnostisch schwieriger gelagerten Fällen meist möglich sein, zur richtigen Erkenntnis des Krankheitsgeschehens zu kommen.

Fassen wir nun noch einmal kurz zusammen, worauf es uns bei den vorangegangenen Ausführungen ankam. Wir sehen, wie *nahe* die *Beziehungen zwischen croupösen Pneumonien und tuberkulösen Infiltraten* sind, nicht nur was ihre Lokalisation und Ausbreitung, sondern auch die Art ihrer Entstehung angeht. Für beide nehmen wir als *Ausgangspunkt intrapulmonal gelegene Herdbildungen* an, um die herum sich dann die Infiltrate entwickeln. *Vorbedingung* dazu ist *das Bestehen eines allergischen Zustandes*, der natürlich seine Verankerung im ganzen Organismus hat, der sich aber lokal auf einen einzelnen Lappen beschränkt auf Grund von besonderen örtlichen Bedingungen. - - *Differenzen* liegen darin, daß *bei croupösen Pneumonien die Infiltratbildung* als *Ausdruck einer direkten Bakterienwirkung* aufgefaßt werden muß. Dementsprechend steht *der entzündliche Reiz* gegenüber dem Überempfindlichkeitsmoment *im Vordergrund*, wir sehen überwiegend exsudative Erscheinungen. Dagegen kommt es *bei den tuberkulösen Infiltraten* zu einem *Vorherrschen des Empfindlichkeitsreizes* und damit neben exsudativen Erscheinungen zu im Interstitium gelegenen Schwellungszuständen und tuberkuloiden Granulombildungen. — Die von anderen Autoren angenommenen *engen Beziehungen zum Hilus und seinen Lymphdrüsen lehnen wir ab* und halten deshalb Ausdrücke wie perihiläre Infiltrate für ungeeignet.

Nachtrag bei der Korrektur.

Die kürzlich erschienene Arbeit von *Zeyland* [Z. Tbk. **68**, 23 (1933)], der die verschiedensten anatomischen Befunde bei sogenannten Lungeninfiltrierungen erhoben hat, zeigt deutlich, wie wesentlich es ist, die sicher allergisch bedingten Lungeninfiltrate streng von der großen Zahl der sonstigen tuberkulösen Infiltrate zu sondern, wenn man überhaupt Fortschritte in ihrer Erkenntnis machen will. Wie außerordentlich selten man infolge der guten Prognose Gelegenheit hat, einschlägige Fälle pathologischanatomisch untersuchen zu können, betonten wir ja bereits.

Literaturverzeichnis.

Aßmann, H., Klinische Röntgendiagnostik. 4. Aufl. Leipzig 1929. — *Blacher, W.*, Jb. Kinderheilk. **135**, 1 (1932). — *Borm, A.*, Beitr. Klin. Tbk. **63**, 646 (1926). — *Carnot*, Presse méd. **1902**, Nr 8, 87. — *Duken, J.*, Die Besonderheiten der röntgenologischen Thoraxdiagnostik im Kindesalter. Jena 1924 — Die ambulante Diagnostik der Kindertuberkulose. München 1926 — Mschr. Kinderheilk. **41**, 175 (1928) — Erg. inn. Med. **39**, 344 (1931). — *Engel, St.*, Mschr. Kinderheilk. **41**, 195 (1928) — In Pfaundler-Schloßmann, Handbuch der Kinderheilkunde. 4. Aufl., **3** (Berlin 1931). — *Eisler, F.*, Münch. med. Wschr. **1912**, Nr 2, 1899. — *Fleischner, F.*, Fortschr. Röntgenstr. **30**, 181 u. 441 (1922/23). — *Grosser, R.*, Z. Kinderheilk. **50**, 55 (1931). — *Hamburger-Dietl*, Die Tuberkulose des Kindesalters. 3. Aufl. Leipzig u. Wien 1932. — *Herrnheiser, G.*, Fortschr. Röntgenstr. **31**, 165 (1923/24). — *Kleinschmidt, H.*, In Engel-Pirquet, Handbuch der Kindertuberkulose **1**, 502 (Leipzig 1930). — *Kramàr, E.*, Arch. Kinderheilk. **94**, 81 (1931). — *Langer, H.*, Z. Kinderheilk. **34**, 142 (1923). — *Lauche, A.*, In Henke-Lubarsch, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie **3 I**, 701 (Berlin 1928). — *Loeschcke*, Mschr. Kinderheilk. **41**, 135 (1928). — *Pagel, W.*, Erg. Tbk.forsch. **5**, 231 (1933). — *Ranke, K. E.*, Ausgewählte Schriften zur Tuberkulosepathologie. Berlin 1928. — *Rach, E.*, Z. Kinderheilk. **15**, 1 (1917); Erg. inn. Med. **32**, 464 (1927). — *Redeker, F.*, Beitr. Klin. Tbk. **59**, 588 (1924). — *Rubinstein, H.*, Beitr. Klin. Tbk. **70**, 773 (1928). — *Simon* u. *Redeker*, Praktisches Lehrbuch der Kindertuberkulose. 2. Aufl. Leipzig 1930. — *Sluka*, Wien. klin. Wschr. **1912**, 259; **1913**, 254. — *Strukow, A. I.*, Mschr. Kinderheilk. **57**, 81 (1933). — *Tendeloo, Ph.*, Studien über die Entstehung und den Verlauf der Lungenkrankheiten. 2. Aufl. München 1931. — *Unshelm, E.*, Mschr. Kinderheilk. **46**, 117 (1930). — *Wiskott, A.*, Beihefte z. Jb. Kinderheilk. **1932**, H. 32.

Jena, Universitätskinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br.
Vorstand: Prof. Dr. *C. Noeggerath.*)

Untersuchungen über die Besonderheiten des Kohlehydratstoffwechsels im Säuglings- und Kindesalter.

II. Mitteilung.

Bestimmung des ketogen-antiketogenen Quotienten der Nahrung bei Säuglingen und Kleinkindern, sowie Untersuchungen über den Einfluß alkalischer Salze und einiger Hormone auf den Ketonkörperstoffwechsel im Kindesalter.

Von

Walter Heymann und **Elisabeth Maier***.

(*Eingegangen am 19. August 1933.*)

In einer früheren Arbeit[1] sind die Gründe dargelegt worden, die uns veranlaßt haben, eingehende Untersuchungen über die Besonderheiten des Kohlehydratstoffwechsels beim Säugling im Vergleich zum älteren Kinde vorzunehmen. Wesentliche Unterschiede im Ablauf des intermediären Kohlehydratstoffwechsels zwischen Säuglingen und Kleinkindern waren bis dahin weder bekannt noch vermutet worden; sie konnten in der genannten Arbeit erstmals festgelegt werden.

Unser wichtigster Befund war der gewesen, daß die seit Jahrzehnten bekannte und in jedem Lehrbuch sich findende „besondere Neigung des Kindesalters zur Acetonbildung" nicht ohne weiteres für das Säuglingsalter zutrifft. Es fand sich, entgegen allen bisherigen Annahmen, daß „die Bereitschaft zur Ketose" beim Säugling höchstens nur um ein weniges größer sei als beim Erwachsenen. Die „Neigung zur Acetonkörperbildung" war in dieser Arbeit durch das Ausmaß der Acetonurie bestimmt worden, die beim gesunden, nicht wasserverarmten Säugling und Kleinkind durch einen plötzlichen Entzug der Nahrungskohlehydrate entsteht.

Die vermehrte Ausscheidung von Acetonkörpern, die einem Zuckerentzug folgt, haben wir auf Grund gesicherter Forschungsergebnisse anderer Autoren, auf eine Beeinflussung des stoffwechselchemischen Ge-

* Durchgeführt mit Unterstützung der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft und der Freiburger wissenschaftlichen Gesellschaft.

schehens in der Leber bezogen. Das Zutreffende dieser Annahme dürfte auch durch die neuen, bedeutenden Ergebnisse von *Snapper* und *Grünbaum*[2] nicht berührt werden. Wir sehen daher in dem genannten Befund den Ausdruck eines wesentlichen Unterschieds in der Beeinflußbarkeit des Glykogenhaushaltes der Säuglingsleber einerseits, zu dem der Leber des Kleinkindes andererseits.

Dieses Ergebnis scheint uns, wegen der daraus zu ziehenden Schlußfolgerungen für die Physiologie wie die Pathologie des Zuckerstoffwechsels wie auch des Wasserhaushaltes in den in Rede stehenden Lebensaltern von wesentlicher Bedeutung zu sein. Wir haben daher weitere Versuche unternommen, die zum Ziel hatten, die Beeinflussung des Ketonkörperstoffwechsels bei Säuglingen und Kleinkindern zu studieren.

Unser damaliger Befund des um das 6—7fach geringeren Ausmaßes einer durch Kohlehydrathunger bedingten Ketose beim Säugling hatte uns dazu verleitet anzunehmen, daß die „Bereitschaft", die „Neigung" des Säuglings eine Ketose zu entwickeln geringer sei als beim Kleinkind. Diese Schlußfolgerung war aber auf Grund des Untersuchten sicherlich zu weit gegriffen! Die früheren Versuche haben vielmehr nur bewiesen, daß Säuglinge unter einem plötzlichen Zuckerentzug nicht in dem Ausmaß Acetonkörper zu bilden in der Lage sind wie dies ältere Kinder vermögen, bewiesen also ausschließlich ein quantitativ abweichendes Verhalten. Über eine etwa damit verbundene geringere „Bereitschaft" zur Ketose sagten diese Versuche aber nichts aus. Hierzu hätte entweder bewiesen werden müssen, daß Kinder schon unter einer weniger ketogenen Kost mit Acetonurie reagieren, oder aber daß sie bei gleichstark ketogen gehaltener Diät *früher* zur Acetonurie kommen.

Die Frage, die wir daher im folgenden zu lösen bestrebt waren, lautet: *Sind Kinder, ketogen wirkenden Maßnahmen gegenüber, in der Tat empfindlicher, „neigen" sie* — wie wir uns ausdrückten — *mehr zur Ketose als Säuglinge?*

Da auf Grund der früheren Untersuchungen ein quantitativ sehr unterschiedliches Verhalten von vornherein zu erwarten war, konnte allein durch die Bestimmung des ersten zeitlichen Auftretens von Aceton im Harn, die Frage methodisch nicht geklärt werden. Eine bei Kleinkindern wie bei Säuglingen zu gleicher Zeit, aber mit verschiedener Heftigkeit beginnende Acetonurie würde nämlich bei letzteren fälschlicherweise solange zum Nachweis eines erst späteren Beginnes der Acetonausscheidung führen, als die ausgeschiedenen Mengen noch unterhalb der methodischen Nachweisbarkeit liegen. Wir hielten es daher für einwandfreier so vorzugehen, daß der *ketogen-antiketogene Quotient* derjenigen Nahrung bei Säuglingen und Kleinkindern festgelegt wurde, die in 24—48 Stunden zur Acetonausscheidung im Harn führt. Der ketogen-

antiketogene Quotient (K : AK) wurde auf Grund folgender Formel berechnet:

$$\frac{K}{AK} = \frac{90\,\%\text{ Fettcalorien} + 60\,\%\text{ Eiweißcalorien}}{10\,\%\text{ Fettcalorien} + 40\,\%\text{ Eiweißcalorien} + 100\,\%\text{ Kohlehydratcalorien}}.$$

Die Kost wurde bei Kleinkindern nach Angaben der Nahrungstabellen von *Schall* und *Heissler* in ihrem Eiweiß, Fett und Zuckergehalt berechnet, sie setzte sich zusammen aus: Eiern, Butter, magerer Fleischbrühe, Gemüse, als weiße Kohlraben und Wirsing ohne Mehlzusatz, magerem Rindfleisch, Brötchen. Säuglinge erhielten die analysierte, in ihrer Herstellung früher[1] schon beschriebene, zuckerfrei gemachte Milch, die 15—20 g Eiweiß und 18—20 g Fett je Liter enthielt. Als Zuckerzusatz wurde Lactananährzucker benutzt. Die ketogene Wertigkeit der Versuchskost wurde nur durch Änderungen der Zuckerzufuhr variiert, während der Eiweiß- und Fettgehalt der Nahrung konstant gehalten wurde.

Tabelle 1. Bestimmung des ketogen-antiketogenen Quotienten (K:AK) derjenigen Versuchskost, die bei Säuglingen und Kleinkindern innerhalb von 48 Stunden zur Acetonurie führt.

Name	Alter	Gewicht	Versuchskost je kg Gewicht in g			K:AK	Acetonurie Tagesmenge mg		Harnmengen	
			Eiweiß	Fett	Zucker		1. Tag	2. Tag	1. Tag	2. Tag
	Mon.	g	*Säuglinge.*							
F.	10	6200	1,45	1,94	4,35	0,9	0	0	345	520
W.	5	5500	1,10	1,45	1,45	1,6	0	0	810	770
L.	2	4200	1,07	1,43	1,43	1,62	0	0	660	491
P.	6	6300	1,45	1,94	1,45	2,0	0	0	890	710
K.	8	5330	1,12	1,5	0,75	2,42	33,9	—	290	—
L.	10	6120	1,31	1,75	0,65	2,74	17,4	—	320	—
G.	4	6150	1,45	1,94	0,73	2,76	0	7,88	932	625
	Jahre	kg	*Kinder.*							
E.	13	36	2,3	3,6	3,4	1,69	0	—	1350	—
			2,1	3,6	2,6	2,01	—	0	—	750
A.	11	27	2,7	4,7	3,4	2,01	0	0	1650	1200
H.	12	35	2,28	3,75	2,37	2,17	0	0	1750	975
S.	6	18	2,4	3,7	1,8	2,48	0	133,0	1020	1040
G.	3	15	2,8	4,6	2,2	2,52	33,8	60,7	650	550

Die in der Tab. 1 wiedergegebenen Versuche zeigen eindeutig, *daß der Quotient für Säuglinge wie für Kinder etwa bei 2,5 liegt.* Die gleiche Korrelation von Eiweiß, Fetten und Kohlehydraten führt also bei Kindern wie bei Säuglingen zur Acetonurie. Eine größere Empfindlichkeit, *eine größere „Neigung" oder „Bereitschaft" älterer Kinder zur Ketose besteht demnach, diätetischen Maßnahmen gegenüber, nicht. Wohl besteht ein allein durch das Lebensalter oder Lebergewicht nicht zu erklärender quantitativer Unterschied im Vermögen Acetonkörper zu bilden;* ein unterschiedliches Verhalten, das, wie wir es früher ausführten, am ehesten durch die Hypothese erklärt wird, nach der Säuglinge die Glykogenbestände ihrer Leber zäher stabilisiert festhalten als ältere Kinder. Diese

Hypothese wird durch die oben beschriebenen Versuche nicht berührt; sie fördert aber diese auf wesentliche Unterschiede des intermediären Kohlehydratstoffwechsel hinweisenden Ergebnisse um einen beachtlichen Schritt.

Weiterhin haben wir Untersuchungen über die Beeinflussung des Ketonkörperstoffwechsels bei Säuglingen und älteren Kindern vorgenommen, unter experimentellen Bedingungen, die sich den Folgen eines künstlich gesetzten Kohlehydratmangels nicht gleichsetzen lassen.

Die Auswahl der Mittel, die den Ketonkörperstoffwechsel des gesunden Menschen wesentlich zu beeinflussen vermögen, ist, wenn man vom Kohlehydrathunger absieht, nicht sehr groß. Am eingehendsten ist wohl seit den Arbeiten von *Porges* und *Lipschütz*[3], wie von *Haldane*[4] und *Petheo*[5] der *Einfluß alkalisierender Substanzen auf Blut- oder Harnaceton* untersucht worden. Laugenvergiftung, Überventilationstetanie, sowie die Zufuhr alkalischer Salze führen nach den Angaben der genannten Autoren zur Vermehrung von Acetonsubstanzen in Blut oder Harn.

In Anlehnung an diese Angaben haben wir als erstes den Einfluß großer Dosen von *Natrium citricum* wie von $NaHCO_3$ auf Harn- und Blutaceton, Blutzucker und Blutmilchsäure bei 5 gesunden Kindern im Alter von 3—7 Jahren unter normalen Ernährungsbedingungen studiert.

Die genannten Salze wurden in Dosen von 10—15 g je Tag, verteilt auf 2 bis 3 gleichgroße Einzelgaben, 4 Tage lang hintereinander oral verabreicht. Die Blutentnahmen wurden morgens um 9 Uhr nüchtern, ohne Stauung des Gefäßgebietes aus der Vena femoralis vorgenommen. *Methoden:* Blutzucker nach *Hagedorn* und *Jensen*, Milchsäure in 10 ccm Blut nach *Fürth-Charnass*, Alkalireserve nach *van Slyke*, Harnaceton quantitativ nach *Embden* und *Schmitz*, qualitativ in der empfindlichen, überschichtenden Farbringmodifikation der *Legal*schen Probe, p_H im Harn colorimetrisch. Zur Acetonbestimmung im Blut bedienten wir uns einer sehr empfehlenswerten *Modifikation der Engfeld*schen *Methode*; eine Modifikation, die die Fehlerbreite derselben weitgehendst verkleinert. Die Apparatur, mit 60 cm langem Destillationsrohr, besitzt zur Verbindung der einzelnen Teile ausschließlich Glasschliffe. Der Luftstrom wird nicht durch Anschluß einer Wasserstrahlluftpumpe an die eisgekühlte Vorlage (die während der Destillation noch nicht mit NaOH beschickt wird) erzeugt, sondern wird durch perlende Zuleitung von Stickstoff in den Destillationskolben hergestellt. Die Zufuhr jodbindender Verunreinigungen der Luft, wie Verluste von Aceton durch das Saugen der Pumpe, werden dadurch vermieden.

Von den an 5 verschiedenen Kindern vorgenommenen Untersuchungen geben wir in der Tab. 2, aus Gründen der Raumersparnis, nur 2 wieder.

Unter normalen Ernährungsbedingungen ist es durch die Zufuhr von 10—15 g $NaHCO_3$ oder Natr. Citricum, trotz Anstieg der Harnalkalescenz auf p_H-Werte von über 8,4, in keinem Fall zu einer Beeinflussung des Blut- oder Harnacetons gekommen. Tagesmengen von 10—20 mg Aceton im Harn des Kleinkindes werten wir nicht, da sie nach der üblichen Nahrungskarenz der Nacht bei empfindlichen Kindern gelegentlich auch ohne Zufuhr alkalisierender Substanzen gefunden werden können.

Tabelle 2.

Kind	Alter Jahre	Datum 1932	Blut mg%				Urin			Verordnung
			Aceton	Milchsäure	Zucker	Alkalireserve	Menge spez. Gew.	Aceton mg	p_H	
Fr.	$3^1/_2$	4. XII.	22,6	12,54	78	47,1	520/1017	0	7,2	
		5. XII.					880/1017	0	8,4	Pro die
		6. XII.					685′	0	>8,4	15 g
		7. XII.					810/1016	0	8,0	NaH
		8. XII.	16,2	10,45	72	58,6	890/1016	0	>8,4	CO_3
		12. XII.	22,6	12,5	80	—	850/1018	0	8,2	15 g
		13. XII.					870/1014	10,2	8,1	Natr.
		14. XII.					830/1016	0	7,9	Citric.
		15. XII.					900/1012	0	7,6	pro
		16. XII.	15,92	22,05	61	—	—	—	—	die
Pf.	6	4. XII.	16,0	20,7	80	53,8	680/1013	0	7,4	
		5. XII.					910/1020	0	7,7	15 g
		6. XII.					925	0	>8,4	NaH
		7. XII.					1040/1010	0	8,1	CO_3
		8. XII.	17,4	18,9	73	46,2	1010/1018	0	7,9	
		12. XII.	16,0	20,6	80	—	1060/1014	0	7,9	15 g
		13. XII.					1100/1016	18,0	7,9	Natr.
		14. XII.					1080/1012	0	7,8	Citric.
		15. XII.					950/1015	0	8,1	pro die
		16. XII.	12,5	29,5	81	—	—	—	—	—

Wir haben dann weiterhin die *Wirkung alkalischer Salze unter ketogener Diät* untersucht, in der Hoffnung, ihre Wirksamkeit bei einem durch Kohlehydrathunger schon künstlich gesetzten Zustand der Ketose besser fassen zu können.

Die Kinder erhielten den in der früheren Arbeit eingehend wiedergegebenen Gemüsetag mit 2 g Butter je Kilogramm Körpergewicht, Säuglinge, die in der genannten Arbeit beschriebene, praktisch völlig kohlehydratfrei gemachte Milch.

Wir gingen dabei so vor, daß sowohl zeitlich das erste Auftreten von Aceton im Harn als auch die gesamte Tagesmenge des Harnacetons quantitativ festgelegt wurde: einmal bei ketogener Kost nach normaler Ernährung, das zweitemal bei gleicher Versuchsdiät unter Zusatz von $NaHCO_3$ oder Natr. citricum. Dabei wurden die Salze 5mal ausschließlich am 2. Versuchstag und bei weiteren 5 Kindern schon 2 Tage vorher verabreicht.

Die Tab. 3 gibt das völlig negative Ergebnis auch dieser Versuchsreihe bei Säuglingen sowohl wie bei den älteren Kindern wieder. Dieses Resultat war uns um so unerwarteter, als es einer Arbeit von *Beumer* und *Soecknick*[6] widerspricht. *Beumer* und *Soecknick* haben nämlich gefunden, daß beim Säugling das erste Auftreten der Hungeracetonurie

Tabelle 3. Zeitlicher Beginn und quantitatives Ausmaß der Acetonurie bei Säuglingen und Kleinkindern bei ketogener Kost unter dem Einfluß alkalischer Salze.

Name	Alter	Gewicht	Acetonurie unter Gemüsetag				Verordnung beim zweiten Versuch
			ohne alkalische Salze		mit alkalischen Salzen		
			Beginn nach Stunden	Tagesmenge Aceton mg	Beginn nach Stunden	Tagesmenge Aceton mg	
	Jahre	kg	*Kleinkinder.*				
H.	4	18	15	182	9	99	+ 10 g Na.Citr.
R.	5	20	N. 24 Std. 0	0	10	28	Desgl.
F.	4	14	Desgl.	0	In 24 Std. 0	0	+ 15 g Na.Citr.
H.	6	26	10	41	Desgl.	0	2 Tage vor, u.
H.	8	—	5	312	5	190	während des 2.
N.	8	—	8	220	5	98	Gemüsetages
R.	6	25	6	369	20	31	je 15 g
P.	7	—	12	94	14	375	$NaHCO_3$ pro die
	Monate		*Säuglinge.*				
W.	3	6,6	15	60	18	17	+ 7,5 g Na.Citr.
F.	5	4,3	11	33	18	44	+ 10 g Na.Citr.

durch alkalische Salze beschleunigt, durch saure Salze aber verlangsamt wird. Es hätte demnach erwartet werden müssen, daß unter unseren diätetischen Bedingungen der ketogene Effekt alkalischer Salze erst recht zur Geltung hätte kommen müssen. Immerhin entsprachen unsere Versuchsbedingungen denen von *Beumer* und *Soecknick* nicht vollständig, so daß wir auch diesen letzten Ausgleich noch in 3 weiteren Versuchen vornahmen. D. h. zeitlicher Beginn und quantitatives Ausmaß der Acetonurie wurde an leicht dystrophischen Säuglingen unter *ausschließlicher Teediät*, mit und ohne Darreichung alkalischer Salze festgestellt. Dabei haben wir die Zufuhr von 10 g $NaHCO_3$ nicht nur auf 2 Tage vor dem 2. Teeversuch belassen, sondern bis zu 6 Tagen ausgedehnt.

Aus der Tab. 4 ergibt sich eindeutig, daß es sowohl nach 2tägiger wie auch nach 6tägiger Vorgabe von je 10 g $NaHCO_3$ je Tag bei 3 Säug-

Tabelle 4. Acetonurie bei Säuglingen, während 24stündiger Teediät; mit und ohne Vorbehandlung mit $NaHCO_3$.

Name	Alter Mon.	Gewicht	Acetonurie während 24stündiger Teepause				
			Harnmenge	Ohne $NaHCO_3$	Harnmenge	nach 2- und 6tägiger Zufuhr von 10 g $NaHCO_3$ p.d.	
M.	3	5600	355	0	320	0	0
G.	8	7200	490	0	520	0	0
M.	10	9900	504	0	650	0	0

lingen unter ausschließlicher Teediät während 20—24 Stunden niemals zur Acetonurie kam. Dieses Resultat steht in bester Übereinstimmung mit den Ergebnissen unserer ersten Mitteilung, wo auch unter Teediät bei älteren Kindern fast ausnahmslos die Acetonurie innerhalb der ersten 20 Stunden festgestellt wurde, während sie bei Säuglingen in dieser Zeit stets vermißt wurde. Die Ergebnisse von *Beumer* und *Soecknick* können wir daher, unter besonderer Berücksichtigung der letzten Versuchsreihe, *nicht* bestätigen. Die Anzahl von Versuchen an nur 2 verschiedenen Säuglingen, die ausschließliche Anwendung qualitativer Acetonproben, sowie die damals in ihrem Einfluß auf den Ketonkörperhaushalt noch unbekannte Wirkung der Zufuhr unzureichender Flüssigkeitsmengen, können an dem Widerspruch der Ergebnisse schuld sein. Denn, will man den Einfluß irgendwelcher Maßnahmen auf den Acetonstoffwechsel im Kindesalter untersuchen, so muß, damit die Konstanz vergleichbarer Versuchsbedingungen gewährleistet sei, unter allen Umständen für eine ausreichende Wasserzufuhr gesorgt werden. Wir haben für Säuglinge 150 bis 200 g Tee je Kilogramm Körpergewicht als ein Minimum festgelegt, da nach den Arbeiten von *Schiff* auch schon eine leichte Exsiccose die Verhältnisse grundlegend beeinflussen kann. Aus den Angaben und Protokollen der genannten Arbeit von *Beumer* und *Soecknick* geht eine genügende Würdigung dieser Tatsache aber nicht sicher hervor.

Nachdem es daher feststand, *daß durch die Zufuhr alkalischer Salze keine eindeutige Beeinflussung des Ketonkörperstoffwechsels im Kindesalter erzielt werden kann*, haben wir, ebenfalls auf schon vorliegende Angaben des Schrifttums fußend (*Anselmino* und *Hoffmann*[8], *Brentano*[9] u. a. m.), die *Einwirkung verschiedener Hormone* studiert. Wertet man geringe Ausschläge im Gehalt des Blutes an Aceton nicht zu hoch ein, d. h. bleibt man sich normaler Schwankungen bewußt, die, ohne jeden Eingriff, oft schon alleine durch die jeden Versuch begleitende Nahrungskarenz, ausgelöst werden können, so sind die Ausschläge auch auf diesem Wege nicht so erheblich und widersprechen vielen Angaben des Schrifttums. Wir möchten vorwegnehmen, daß wir mit *Prolan* (10,0 E.R. je Kilogramm) in 2 Versuchen an Kleinkindern, sowie mit *Adrenalin* in 3 Versuchen (0,5—0,7—1,0 mg i.m.) keine eindeutigen Ergebnisse erzielten. Eingehendere Untersuchungen machten wir unter Zufuhr von *Thyroxin* (*Roche*).

Bei unveränderter, normaler Ernährung wurde das Thyroxin 3 bis 4 Tage fortlaufend in Dosen von täglich 1—2 mg intramuskulär gespritzt; es wurden Harn- wie Blutaceton, ferner der Blutzucker quantitativ morgens, nüchtern, nach 12stündigem Nachthunger, während der *Thyroxin*periode wie noch 3 Tage nach der letzten Gabe, bestimmt. Bei 2 Säuglingen wie bei 2 Kleinkindern zeigte sich keine *faßbare Beeinflussung der untersuchten Substanzen*. Da es bei der sich lange hinziehenden

Wirkung des Schilddrüsensekrets unmöglich ist, die Nahrungszufuhr während der ganzen Versuchszeit zu sperren; auch schafft die dabei allein durch den Hunger bedingte Störung des Ketonhaushaltes unübersichtliche Verhältnisse. Somit läßt sich aus diesen Versuchen nur schließen, *daß bei nicht beeinträchtigter Nahrungszufuhr dem Thyroxin, selbst bei hoher Dosierung, kein wesentlicher Einfluß auf den Zucker- wie den Ketonkörperstoffwechsel zukommt.* Da es aber bekanntlich sichergestellt ist, daß das Thyroxin die Glykogenbestände der Leber zu mobilisieren vermag, so ist es besonders bemerkenswert, daß wir unter anhaltender Thyroxinwirkung wenigstens in den morgendlichen Nüchternwerten keine Ausschläge erhielten. Da ferner der Glykogenverarmung der Leber wesentliche Bedeutung für den Ablauf des Stoffwechselgeschehens in der Leber zukommt, dürfte bei der therapeutischen Bedeutung, die dem Thyroxin zukommt, dieser Befund Interesse beanspruchen. *Die gesunde Leber wird, selbst durch hohe Thyroxingaben, bei gesicherter Nahrungszufuhr in ihrem Glykogengehalt nicht nachweislich beeinträchtigt.*

Eitel u. *Loeser*[10] haben kürzlich nachgewiesen, daß das *thyreotrope Hormon* des Hypophysenvorderlappens ebenfalls in der Lage ist, die Glykogenbestände der Leber wesentlich zu vermindern. Durch das liebenswürdige Entgegenkommen der Chemischen Fabriken Schering-Kahlbaum, für das auch an dieser Stelle herzlich gedankt sei, ist es uns ermöglicht worden, 2 verschiedene Operationsnummern ihres Präparates auszuwerten.

Wie aus der Zusammenstellung der Versuche in Tab. 5 zu ersehen ist, kam es unter der Einwirkung des thyreotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens bei 9 von 13 *Kleinkindern sowie* bei 3 von 7 *Säuglingen zu einwandfreien Hyperketonämien.* Der Höhepunkt der Ausschläge lag 2—3 Stunden nach Zufuhr des Hormons. Die Stärke der Reaktion war, trotz Anwendung des gleichen Präparates, sehr wechselnd und führte in 4 Fällen, die ausschließlich Kleinkinder befielen, zu 10- bis 20fachen Erhöhungen der Ausgangswerte. Die Plötzlichkeit der Ausschläge legt es nahe anzunehmen, daß für diese Wirkung möglicherweise nicht das eigentliche thyreotrope Hormon der Hypophyse verantwortlich zu machen ist. Vielleicht handelt es sich um die Wirkung des ebenfalls aus dem Hypophysenvorderlappen isolierbaren „Fettstoffwechselhormon" von *Anselmino* und *Hoffmann.* Dafür spräche, daß, nach Angaben der Autoren, dieses Inkret im gleichen 2—3-Stundenintervall zum Höhepunkt der Acetonzunahme im Blut führt, während nach den Untersuchungen von *Eitel* und *Löser* das thyreotrope Hormon selbst in seiner Wirksamkeit eine längere, bis zu Tagen dauernde Latenzzeit erkennen läßt. Die von uns benutzte Dosierung ist außerdem so niedrig, daß bisher im Schrifttum am Menschen keine durch Grundumsatzbestimmungen faßbaren Wirkungen des eigentlichen thyreotropen Hormons

Tabelle 5. Hyperkretonämien nach thyreotropem Hormon bei Säuglingen und Kleinkinder.

Name	Alter	Gewicht kg	Operationsnummer	Dosis i.m. E.	Aceton im Blut mg% vorher	nach 1 Std.	nach 2 Std.	nach 3 Std.	nach 4 Std.	Ergebnisse
	Jahre				*Kinder.*					
F.	3	14	15.3323	300	8,05	—	182,0	21,1	16,8	+
K.	8	24	15.3323	300	13,2	—	145,0	12,4	12,2	+
R.	6	21	15.3323	300	22,6	9,52	22,6	127,5	—	+
S.	6	24	15.3323	300	20,1	27,8	266,0	38,4	—	+
R.	10	30	15.3323	300	4,4	—	9,82	7,32	6,6	+
H.	12	28	15.3323	300	1,46	15,4	6,6	5,7	—	+
L.	3	12	15.3323	300	8,5	12,4	10,5	8,7	—	+
S.	13	34	15.3323	300	8,8	—	11,0	16,9	8,06	+
B.	13	32	AF33614	400	4,4	—	20,4	34,4	—	+
G.	11	30	AF33614	400	34,4	—	2,2	28,6	—	0
S.	6	20	AF33614	300	16,0	8,5	19,2	9,5	—	0
S.	8	21	15.3323	300	49,0	43,0	22,0	10,2	—	0
T.	8	24	15.3323	300	8,8	—	2,2	6,6	—	0
	Monate				*Säuglinge.*					
S.	5	7,0	15.3323	300	5,86	—	26,4	15,2	8,8	+
B.	6	7,0	15.3323	300	28,2	—	60,0	62,7	45,5	+
G.	6	4,0	15.3323	300	36,0	—	48,4	26,4	—	+
B.	4	4,8	15.3323	300	19,1	—	2,1	15,0	—	0
B.	6	6,0	15.3323	300	32,1	—	11,7	8,8	—	0
S.	5	5,5	15.3323	200	13,7	11,7	11,6	9,4	—	0
K.	4	4,6	15.3323	200	7,2	7,4	8,2	5,7	—	0

in dieser Dosierung festgestellt wurden. In 4 Fällen haben wir den *Blutzucker* und die *Blutmilchsäure* mitbestimmt und in Übereinstimmung mit *Anselmino* und *Hofmann* keine Beeinflussung gefunden. Auffällig ist, daß die besonders starken Reaktionen bei 4 Kleinkindern gefunden wurden, und daß die positiven Ausschläge bei den Säuglingen überhaupt seltener waren, *ein Ergebnis, daß die Fähigkeit des Kindes, größere Mengen von Acetonsubstanzen zu bilden, vorzüglich bestätigen würde.* Bei der Inkonstanz der Ausschläge müssen wir aber in den Schlußfolgerungen, die aus diesen Versuchen gezogen werden dürfen, vorsichtig sein. Die Einzeldaten selbst haben jedoch als gesichert zu gelten; denn sie beruhen auf einwandfrei übereinstimmenden Doppelbestimmungen.

Da aber die Präparate, nach freundlicher Mitteilung von Prof. *Schöller*, 6—8 Monate vor ihrer Verwendung hergestellt wurden, wird es sich zur Klärung der Verhältnisse empfehlen, unsere Befunde nochmals mit frischen und gereinigten Hormonpräparaten zu überprüfen, denn derartige Beeinflussungen des Acetongehaltes des Blutes dürften bisher mit keiner anderen Substanz erreicht worden sein. Irgendeine Beein-

trächtigung des Befindens der Kinder wurde in diesen Versuchen niemals beobachtet. Die Frage, ob die Hyperketonämie durch eine vermehrte Bildung von Acetonkörpern in der Leber, oder aber durch einen verminderten Abbau in der Muskulatur bedingt wird — was nach den Arbeiten von *Snapper* und *Grünbaum* in Erwägung zu ziehen ist — kann auf Grund der vorliegenden Versuche nicht entschieden werden.

Zusammenfassung.

1. Es sollte die Frage entschieden werden, ob sich bei älteren Kindern eine größere Bereitschaft, eine größere „Neigung" zur Ketose feststellen läßt als bei Säuglingen. Aus diesem Grunde wurde der ketogen-antiketogene Quotient derjenigen Nahrung bei Säuglingen wie bei Kindern festgelegt, die innerhalb 48 Stunden zur Acetonurie führt. Der genannte Quotient K : AK liegt unterschiedslos bei Säuglingen wie bei älteren Kindern bei 2,5. *Eine größere Bereitschaft älterer Kinder zur Ketose besteht demnach nicht.* Der in der ersten Mitteilung gefundene Unterschied, der sich in den Versuchen dieser Arbeit wieder bestätigt, muß jetzt vielmehr dahingehend formuliert werden, daß *das Vermögen, durch diätetische Maßnahmen Acetonkörper zu bilden, bei Kindern wesentlich größer ist als bei Säuglingen.* Die Hypothese der größeren „Glykostabilität" der Säuglinge wird dadurch nicht berührt.

2. Ausgedehnte Untersuchungen über den Einfluß von $NaHCO_3$ und Natrium Citricum auf Blut- und Harnaceton führten zum Ergebnis, daß sie den Ketonkörperstoffwechsel im Säuglings- und Kindesalter *nicht* nachweislich beeinflussen. Insbesondere konnten die Ergebnisse von *Beumer* und *Soecknick nicht* bestätigt werden.

3. *Prolan, Adrenalin* sowie *Thyroxin* (letzteres bei unbeeinträchtigter Nahrungszufuhr) blieben ohne nachweisbare Wirkung auf Blut- wie Harnaceton.

4. Allein durch das *thyreotrope Hormon* des Hypophysenvorderlappens (Schering-Kahlbaum) wurde bei 9 von 13 Kindern sowie bei 3 von 7 Säuglingen eine sichere *Hyperketonämie* erzielt, die ihren Höhepunkt 2 bis 3 Stunden post injectionem hatte. Diese Wirkung des Präparates ist aber inkonstant, so daß weitere Untersuchungen erst gesicherte Rückschlüsse erlauben.

Literaturverzeichnis.

[1] *Heymann* u. *Howe*, Z. Kinderheilk. **53** (1932). — [2] *Snapper* u. *Grünbaum*, Biochem. Z. **181** (1927). — [3] *Porges* u. *Lipschütz*, Arch. exper. Path. **1923**, 97 bis 98. — [4] *Haldane*, Lancet **1924**. — [5] *Petheo*, Jb. Kinderheilk. **1925**, 109. — [6] *Beumer* u. *Soecknick*, Z. Kinderheilk. **1924**, 37. — [7] *Schiff*, Das Exsiccoseproblem. Berlin: Julius Springer 1929. — [8] *Anselmino* u. *Hofmann*, Klin. Wschr. **1931**, 52. — [9] *Brentano*, Z. klin. Med. **1933**, 124. — [10] *Eitel* u. *Löser*, Klin. Wschr. **42** (1932 u. 1933).

Freiburg i. Br., Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br.
Vorstand: Prof. Dr. *C. Noeggerath.*)

Untersuchungen über die Phosphatstoffwechselstörungen bei Rachitis.

IX. Mitteilung.

Die Beeinflussung des anorganischen Phosphats und des Calciums im Blut durch Schilddrüseninkret und „Thyreotropes Hormon".

Von
Walter Heymann und **Elisabeth Maier***.

(*Eingegangen am 19. August 1933.*)

Die Bedeutung der Schilddrüse für die Pathogenese der Rachitis ist von *Nitschke*[1] an unserer Klinik bearbeitet und in hohem Grade sichergestellt worden. Die von *Nitschke* gezogenen Schlußfolgerungen ergaben sich aus folgenden Versuchsergebnissen: Rachitisentstehung durch Schilddrüsenexstirpation an jungen, noch wachsenden Ratten, Heilung der *McCollum*-Rachitis durch Thyroxinzufuhr, therapeutische Wirkungslosigkeit von Vigantol nach operativer Entfernung der Schilddrüse bei der durch *McCollum*-Kost erzeugten Rattenrachitis. Daß diese im Rattenversuch gewonnenen Ergebnisse auch auf die Spontanrachitis des Menschen übertragen werden dürfen, ergab sich aus weiteren Untersuchungen von *Nitschke* und Mitarbeitern, die bei der menschlichen Rachitis einen erniedrigten Grundumsatz feststellten, ferner eine wesentliche Herabsetzung des Jodgehaltes im Blut aufdeckten, und die Heilungsmöglichkeit der Säuglingsrachitis durch Thyroxinzufuhr nachwiesen.

Bei der Bedeutung, die wir der Beseitigung der Hypophosphatämie für die Heilung der rachitischen Ossificationsstörung beimessen, mußte nach alldem erwartet werden, daß durch das Inkret der Schilddrüse der Phosphatstoffwechsel maßgebend beeinflußt wird.

Wir haben es uns daher als erstes zur Aufgabe gemacht, eingehende Untersuchungen über die *Bedeutung des Thyroxins* (*Roche*) *für die Regulation des P- und Ca-Gehaltes des Blutes beim menschlichen Säugling* anzustellen. Wir unternahmen dies in der Hoffnung, ein Mittel in die

* Ausgeführt mit Unterstützung der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft und der Freiburger Wissenschaftlichen Gesellschaft.

Hand zu bekommen, das unter exakten, experimentell gut reproduzierbaren Bedingungen, den Phosphatstoffwechsel in eindeutigem Sinne zu beeinflussen vermag; ein Mittel also, von dem erwartet wurde, daß es den Phosphatstoffwechsel eindeutiger beeinflussen sollte als es mit *Vigantol* beim rachitisfreien Menschen möglich ist und das nicht wie dieses zwangsläufig auch den Kalkstoffwechsel alteriert.

Die Aufklärung der Mechanismen, die unter Thyroxinzufuhr die Veränderungen des anorganischen Phosphats im Blut bedingen, war das eigentliche Ziel, das wir uns setzten. Wir hofften, aus diesen Erkenntnissen ein weiteres Wissen über das Zustandekommen der rachitischen Hypophosphatämie zu erhalten.

Aus äußeren Gründen haben wir die Arbeit vorzeitig abbrechen müssen; doch sei es gestattet, die bisherigen Ergebnisse mitzuteilen, soweit sie als gesichert angesehen werden dürfen.

Aus der Zusammenstellung der Ergebnisse (Tab. 1), die an 28 rachitisfreien Säuglingen und Kleinkindern gewonnen wurden, geht mit Sicherheit hervor, *daß es unter der Einwirkung von Thyroxin zu ausgesprochenen Hyperphosphatämien ohne jede Beeinflussung des Ca-Gehaltes des Blutes kommt.* Von der Art der Darreichung — ob oral, intravenös oder intramuskulär — ist das Eintreten dieser Thyroxinwirkung an sich unabhängig. Das Zustandekommen der „Thyroxinhyperphosphatämie" ist an die Zufuhr genügend großer Dosen gebunden. Bei intravenöser Zufuhr des Hormons blieben Mengen unterhalb von 1,0 mg Thyroxin ohne Wirkung (Tab. 1, Nr. 24, 25, 26). Wird das Thyroxin intramuskulär gespritzt, so müssen 1,0 mg mindestens mehrere Tage hintereinander verabreicht werden, um eine Hyperphosphatämie zu erzeugen. Die einmalige intramuskuläre Zufuhr von 0,5—1,0 mg Thyroxin erzeugte keine Zunahme des anorganischen Phosphats im Blut der Kinder 18, 19, 20, 21.

Eine eingehendere Abhängigkeit des hyperphosphatämischen Effekts des Thyroxins von seiner Dosierung ließ sich allerdings nicht feststellen. Ob 3 oder 4 Tage lang 1,0 oder aber 3,0 mg Thyroxin intramuskulär gespritzt wurden, beeinflußte das Ausmaß der erreichten Hyperphosphatämie nicht eindeutig! Auch bei hoher Dosierung blieb der Ca-Gehalt des Blutes vom Gang der Phosphatwerte unberührt.

Wenn wir von den genannten Fällen zu niedrig gehaltener Dosierung absehen, so bleiben noch 6 Kinder übrig, bei denen es nicht zur Thyroxinhyperphosphatämie kam. Bis auf die Fälle 6, 7 und 13 bestand bei den übrigen Fieber, das in die Zeit noch anhaltender Thyroxinwirkung fiel. In *auffälliger Analogie zur Vigantolwirkung läßt sich daher feststellen, daß die Erhöhung der anorganischen Blutphosphate durch Thyroxin im fieberhaften Infekt erschwert wird.* Von den 28 untersuchten Kindern bleiben nur 2 übrig, bei denen die Ursache des negativen Versuchsausfalls uns unklar blieb.

Tabelle 1. Anorganischer P und Ca im Säuglingsblut unter Thyroxineinwirkung.

Nr.	Alter, Gewicht, Infektion	vor		Tage nach der ersten Thyroxingabe																Thyroxinverordnung	
				1		2		3		4		5		6		7		8		Tage	Dosis mg
		P	Ca	P	Ca	P	Ca	P	Ca	P	Ca	P	Ca	P	Ca	P	Ca	P	Ca		
1	5 M.	7,0	10,0	6,8	10,0	8,5	9,0	—	—	8,5	9,5	7,8	10,0	7,0	10,0	—	—	—	—	per os	
2	4 „	4,3	9,0	4,2	9,0	4,9	9,6	5,0	10,0	6,0	9,5	6,4	10,4	6,4	10,0	4,8	10,0	5,0	9,8	4	3,0
3	9 „	5,8	10,5	—	—	5,8	10,5	—	—	6,5	10,5	8,2	10,2	8,5	10,0	6,1	9,8	5,0	10,0	—	—
4	4 „	5,6	10,4	6,8	10,2	7,1	9,6	—	—	6,2	11,0	6,5	11,0	6,0	11,0	—	—	—	—	—	—
5	5 „ Fieber	4,5	8,6	—	—	—	—	—	—	5,4	9,6	4,8	10,0	4,2	8,2	—	—	—	—	—	—
6	3 M. Fieber	5,4	10,4	5,6	10,0	4,9	10,4	—	—	5,6	10,6	4,8	12,0	4,5	9,4	—	—	—	—	—	—
7	4 M. Tetanie	5,1	7,8	6,0	7,2	4,9	7,0	—	—	5,3	10,0	4,9	8,2	—	—	4,8	8,6	—	—	—	—
8	9 J.	4,7	11,0	6,1	11,0	6,4	10,8	—	—	5,8	10,0	5,6	8,0	—	—	4,8	10,6	—	—	Intramuskulär	
9	8 „	5,8	10,8	5,8	11,0	—	—	6,4	9,4	—	—	6,2	8,4	4,0	8,6	—	—	—	—	4	2,0
10	4 M.	5,2	9,0	Fieber		—	—	5,6	10,0	—	—	5,3	10,0	—	—	5,2	10,0	4,0	10,0	3	1,0
11	2 „	4,6	8,0	5,6	8,0	5,9	8,0	5,6	8,8	—	—	5,6	10,0	7,2	10,0	6,7	9,0	5,3	9,0	4	1,0
12	3 „	4,5	9,4	5,6	8,5	4,9	8,2	—	—	—	—	4,7	8,0	—	—	5,0	10,0	4,6	9,0	4	3,0
13	3 „	4,4	10,2	—	—	—	—	4,7	9,5	5,8	10,0	4,2	10,2	—	—	—	—	—	—	4	2,0
14	2 „	5,9	9,6	—	—	4,6	10,2	—	—	4,8	9,4	—	—	7,6	9,0	6,0	10,0	7,5	9,3	4	3,0
15	10 „	6,7	9,2	—	—	7,5	8,4	8,0	10,0	—	—	6,8	11,0	—	—	6,4	10,8	—	—	3	1,0
16	2 „	5,2	11,0	—	—	6,0	10,6	Fieber						6,2	10,4	—	—	—	5,19	4	0,5
17	3 „	4,5	8,4	—	—	5,0	10,0	Fieber		4,1	10,0	4,1	10,0	3,7	10,0	—	—	—	—	3	0,5
18	4 „	5,4	10,0	5,6	9,4	—	—	4,9	10,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	0,5
19	2 „	5,3	9,0	4,7	8,8	4,9	10,0	4,9	9,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1,5
20	11 „	4,8	10,0	5,0	9,4	4,1	10,0	4,4	10,0	4,1	9,4	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1,0
21	3 „	4,9	9,2	5,4	8,8	5,4	8,8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1,0
22	4 „	5,2	9,0	Fieber		5,6	10,0	—	—	5,3	10,0	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0,5
23	—	4,5	11,0	—	—	—	—	5,5	10,0	5,9	11,0	—	—	6,0	10,0	6,2	11,0	5,8	10,0	1	1,0
				Stunden nach der Thyroxingabe								Tage nach der Thyroxingabe								—	—
				1		2		3		12		1		2		3				Intravenös	
24	3 M.	5,2	9,8	—	—	6,0	10,6	5,3	11,0	5,1	10,6	5,3	11,8	—	—	—	—	—	—	1	0,5
25	3 „	5,9	10,0	5,4	10,6	5,9	9,6	5,6	9,8	6,2	9,8	5,8	9,6	5,8	10,6	5,8	9,0	—	—	1	0,6
26	5	5,3		5,3	10,0	4,6	10,0	5,6	10,4	5,8	10,0	4,5	9,6	4,8	9,4	5,0	9,4	—	—	1	0,7

Es kann daher festgestellt werden, daß entsprechend den von *Nitschke* gemachten Untersuchungen über die Bedeutung der Schilddrüse für die Pathogenese der Rachitis, das *Thyroxin bei genügend hoher Dosierung bei 15 von 17 infektfreien, gesunden Kindern zur Zunahme des anorganischen Phosphats im Blut führte.* Ob allerdings das Thyroxin selbst diejenige Substanz ist, die die Hyperphosphatämie erzeugt, darüber sagen diese Versuche noch nichts aus. Es wäre durchaus denkbar, daß bei den vielfältigen Stoffwechselwirkungen, die diesem Hormon zukommen, erst Beeinflussung anderer Organe, oder die durch seine Zufuhr bedingte die Änderung des Funktionszustandes anderer endokriner Gewebe, der unmittelbare Anlaß zur „Thyroxinhyperphosphatämie" darstellten.

Sehen wir uns die Daten der Tab. 1 näher an, so ist festzustellen, daß der *hyperphosphatämische Effekt des Thyroxins, die für die Wirkung dieses Hormons typische Latenzzeit besitzt.* Bei intravenöser Zufuhr beobachteten wir den Höhepunkt der Wirkung 12—24 Stunden, bei intramuskulärer Darreichung etwa 1—3 Tage nach der 1. Spritze. Die Hyperphosphatämie fügt sich demnach zeitlich anscheinend zwanglos zu den vielen anderen bekannten, durch das Thyroxin selbst verursachten Stoffwechselwirkungen.

Eine weitere Klärung dieser Frage konnte weiterhin dadurch versucht werden, daß das *gegenseitige Verhältnis von Grundumsatz und Hyperphosphatämie* zeitlich und quantitativ vergleichbar festgelegt wurde. Wir haben diese Untersuchungen in 13 Fällen durchgeführt.

Aus der Zusammenstellung dieser Versuche (Tab. 2) ergibt sich, *daß die Beeinflussung der Oxydationen und des anorganischen Blutphosphats durch Thyroxin, nicht parallel gehen.* Die Grundumsatzerhöhung kann der Hyperphosphatämie vorausgehen, sie kann ihr aber auch erst folgen. Das Ausmaß der Grundumsatzwirkung ist vor allen Dingen in keiner Weise für die Höhe der entstandenen Hyperphosphatämie maßgebend.

Der Ausfall dieser Versuche besagt, daß es zum mindesten noch nicht möglich ist, im Thyroxin selbst mit Sicherheit die Substanz zu sehen, die als das Hormon der Phosphatsteigerung im Blut angesprochen werden dürfte. Die nur in gewissen Grenzen vorhandene Abhängigkeit von Dosierung und Wirkungsstärke, die zeitliche und quantitative Unabhängigkeit von Grundumsatzwirkung und hyperphosphatämischem Effekt, dies alles sind Beobachtungen, die zur Vorsicht mahnen.

Um eine weitere Klärung dieser Frage zu ermöglichen, haben wir das die Schilddrüse physiologischerweise zur Tätigkeit bringende *„thyreotrope Hormon"* des Hypophysenvorderlappens (*Schöller* und *Junkmann*) angewandt*. Wir haben es in 5 Fällen in der Dosierung von 300 E. im. gegeben, aber in keinem Falle eine sichere Wirkung beobachten können.

* Der Chemischen Fabrik Schering-Kahlbaum sei für die freundliche Überlassung ihres Präparates auch an dieser Stelle auf das angelegentlichste gedankt.

Tabelle 2. Das Verhalten von Grundumsatz und Hyperphosphatämie nach Thyroxin. Der Sauerstoffverbrauch ist je Minute und Kilogramm Körpergewicht angegeben. P = Milligrammprozent.

Nr.	Alter Mon.		Vor	Tage nach der ersten Thyroxingabe									Thyroxinverordnung	
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	Tage	Dosis mg
1	3	P	5,6	6,5	5,9	5,3	—	—	—	—	—	—	1	Iv. 1,0
		O_2	6,6	7,7	8,8	5,7	—	—	—	—	—	—		
2	5	P	5,2	5,6	6,1	5,9	—	—	—	—	—	—	1	Iv. 1,0
		O_2	7,0	6,8	7,6	—	—	—	—	—	—	—		
3	4	P	4,4	—	—	—	5,4	4,8	—	—	4,2	—	4	Per os 3,0
		O_2	7,7	7,9	—	—	7,4	6,7	—	—	—	—		
4	2	P	4,6	5,6	5,9	5,6	5,6	5,6	7,2	6,7	5,3	—	3	Im. 3,0
		O_2	6,9	—	7,1	8,1	10,2	9,5	8,4	9,1	—	—		
5	3	P	4,5	5,6	4,9	4,7	4,8	5,0	4,8	—	—	—	4	Im. 2,0
		O_2	6,9	7,3	7,0	8,3	8,5	8,4	—	—	—	—		
6	3	P	4,4	—	—	3,7	5,8	4,2	—	—	—	—	3	Im. 1,0
		O_2	7,5	—	—	7,8	7,6	—	—	—	—	—		
7	2	P	5,9	4,6	—	4,8	—	7,6	6,0	7,5	6,7	5,6	3	Im. 1,0
		O_2	6,3	8,1	—	7,8	—	7,1	—	8,7	—	7,0		
8	10	P	6,7	—	7,5	—	8,0	—	6,8	—	6,4	6,5	4	Im. 0,5
		O_2	5,7	—	6,5	—	7,9	—	8,8	—	6,6	5,9		
9	3	P	4,5	—	5,0	—	4,1	4,1	—	—	—	—	4	Im. 0,5
		O_2	5,7	—	5,8	—	8,3	7,3	—	—	—	—		

Tabelle 3.
Thyreotropes Hormon und P- und Ca-Gehalt des Blutes der Kinder.

Nr.	Alter	Dosis E.	Vor		P und Ca im Blut (mg%) nach Stunden							
					2		4		12		20	
			P	Ca	P	Ca	P	Ca	P	Ca	P	Ca
1	13 Jahre	300	4,7	10,6	4,3	10,2	4,9	11,0	—	—	5,2	11,0
2	10 „	300	5,6	10,6	—	—	—	—	5,1	10,6	—	—
3	8 „	300	6,2	11,8	—	—	5,8	10,8	—	—	5,3	12,0
4	3 „	300	5,0	12,0	4,9	11,2	4,3	11,0	—	—	4,9	12,2
5	5 Monate	300	5,6	10,5	5,6	9,4	5,5	9,8	5,8	9,4	4,9	9,8

Möglicherweise ist die von uns benutzte Dosierung noch zu niedrig gewesen.

Nachdem die bisherigen Versuche die Bedingungen und das Ausmaß der durch Thyroxin erzielbaren Veränderungen des anorganischen Blutphosphats beim Menschen geklärt haben, war es — wie schon eingangs dargelegt — unsere Absicht, das Zustandekommen dieser experimentell erzeugbaren Hyperphosphatämie zu klären. Es sollte durch Stoffwechselversuche die Frage geklärt werden, ob die Erhöhung der anorganischen Blutphosphate ohne Veränderung der P- und Ca-Retention vor sich geht, d. h. ob sie durch Beeinflussung endogener Stoffwechselvorgänge bedingt wird, oder aber durch eine vermehrte P-Retention

erklärt werden kann. Dieselbe Frage also, die uns bei der rachitischen Hypophosphatämie noch immer nicht mit Sicherheit entschieden zu sein scheint. Die Beendigung zweier derartiger Versuche, gestattet noch keine Schlußfolgerungen. Die Versuche werden durch den einen von uns (*Maier*) bis zur Klärung fortgesetzt werden.

Zusammenfassung.

In Übereinstimmung mit der von *Nitzschke* begründeten Anschauung über die Bedeutung der Schilddrüse für die Pathogenese der Rachitis wurde gefunden:

1. *Thyroxin* (oral, intravenös oder intramuskulär) führt bei genügend hoser Dosierung bei gesunden Säuglingen und Kleinkindern zu einer unter Umständen mehrere Tage anhaltender *Hyperphosphatämie*. Der Ca-Gehalt des Blutes wird dabei nicht beeinflußt;

2. intravenös verabreichte Mengen unter 1,0 mg sowie nur einmalige intramuskuläre Gaben von 1,0—1,5 mg sind ohne Wirkungen. Eine weitere Steigerung der Dosis führt nicht zwangsläufig zu einer stärkeren Erhöhung des anorganischen Blutphosphats;

3. das Eintreten der Wirkung ist an die für die Thyroxinwirkung typische Latenzzeit gebunden;

4. fieberhafte Infekte können, ähnlich wie beim *Vigantol*, das Zustandekommen der Thyorxinhyperphosphatämie verhindern;

5. Grundumsatzerhöhung und Hyperphosphatämie sind zeitlich und quantitativ voneinander unabhängige Wirkungen des Thyroxins, so daß die Frage, ob im Thyroxin selbst die für die Phosphaterhöhung im Blut maßgebende Substanz zu sehen ist, noch nicht sicher entschieden werden kann;

6. *thyreotropes Hormon* des Hypophysenvorderlappens (Schering-Kahlbaum) ist bei Verwendung von 300 E. auf P- und Ca-Gehalt des Blutes ohne Wirkung.

Literaturverzeichnis.

[1] *Nitschke* u. *Schneider*, Z. Kinderheilk. **1932**, 54. — [2] *Nitschke*, Z. exper. Med. **1932**, 82 — Z. Kinderheilk. **1933**, 54 — Mschr. Kinderheilk. **1933**, 56 — Ber. internat. Kongr. London 1933.

Freiburg i. Br., Univ.-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik München. — Direktor: Geh.-Rat *v. Pfaundler.*)

Untersuchungen über die Bedeutung des Antitoxins für Krankheitsentstehung, Krankheitsschutz und natürlichen Heilungsvorgang bei Diphtherie und Diphtherie-Rezidiven.

Von

Dr. **Philipp Zoelch,**

vormals Assistenzarzt der Klinik,
derzeit Chefarzt der Kleinkinderheilstätte Gaissach der L.V.A. Oberbayern.

Mit 3 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 29. August 1933.*)

In manchen Arbeiten über Behandlung und Prophylaxe der Diphtherie (Di.) werden Zweifel laut, ob die bisher geläufigen Anschauungen über Pathogenese und Mechanismus der genannten Erkrankung in vielem noch zu Recht bestehen. Während die Mehrzahl der Forscher — verwiesen sei insbesondere auf die zusammenfassende Arbeit *Schicks* im Handbuch der Kinderheilkunde — die gewissermaßen offizielle Lehrmeinung über die Di. als Toxinerkrankung und die Bedeutung des spezifischen Antitoxines (A.T.) für den natürlichen Heilungsvorgang, für die Therapie und Schutzimpfung weiterhin als gesichert ansehen, sind in letzter Zeit durch *Bingel*, *Friedberger*, *Dörr*, *Hottinger* u. a. in manchen Punkten vielfach gegenteilige Ansichten erörtert worden. Die Anschauung, daß die klinisch manifesten Symptome und Schäden, welche die Di. im Organismus setzt, kurz das, was wir als Di.-Erkrankung bezeichnen, durch das spezifische Toxin hervorgerufen werden, begegnet manchen Zweifeln.

So wäre es nach der Meinung *Friedbergers* eine „reine Hypothese", daß das von *Roux* entdeckte und dargestellte „Reagensglasgift jenen Komplex von Schädigungen bedinge, den wir als menschliche Di.-Erkrankung bezeichnen". Ähnliches äußert *Szontagh*. Nach *Dörr* müsse man „wohl heute mit *Friedberger*, *Hamburger* u. a. bezweifeln, daß die menschliche Di. nichts anderes ist, als der klinische Ausdruck einer reinen Vergiftung durch das nämliche Toxin, das der Löffler-Bacillus auf künstlichen Nährsubstraten bildet, selbst wenn man von komplizierenden Mischinfektionen absieht".

Daß das Reagensglasgift bei Menschen die gleichen Schäden setzen kann wie beim Versuchstiere, wissen wir aus einer von *Pfaundler* und *Zoelch* mitgeteilten Beobachtung:

Infolge eines Versehens — beabsichtigt war die Vornahme einer Schick-Probe — wurde einem Kleinkinde anderen Ortes intracutan Di.-Toxin, und zwar eine etwa 10fach tödliche Meerschweinchendosis injiziert. Schon nach 12—24 Stunden zeigte sich an der Injektionsstelle eine rasch fortschreitende Nekrose mit ausgedehntem entzündlichem Ödem der Umgebung, das rasch auf die Brust übergriff. Diese lokalen Erscheinungen heilten vielleicht als Folge der sofort vorgenommenen Seruminjektion ab, gleichzeitig schwand das Fieber. Nach einem kurzen Intervall traten klassische postdiphtherische Lähmungen auf, die rasch zum Exitus führten.

„Dieser schrecklich gelungene und tief erschütternde Tierversuch am Menschen" dürfte den Beweis erbringen, daß das Reagensglasgift im menschlichen Organismus Schäden setzt, die wir als Di. spezifisch kennen. Weitere zwingende Beweise für die Anschauung, daß „das vom Di.-Bacillus im Reagensglas gebildete Gift einen Hauptfaktor der während der menschlichen Spontanerkrankung manifest werdenden diphth. Noxe" darstellt, bringen neuerdings *Degkwitz* und *Jürgens* (aus der Klinik *Degkwitz*); ihre Angaben stützen sich auf klinische und anatomische Befunde an Kindern, die infolge von Verwechslung mit Di.-Toxin vergiftet wurden. Die Mitteilungen genannter Autoren gewinnen dadurch erhöhte Beweiskraft, daß ihnen Krankengeschichten und Sektionsprotokolle der Kinder zur Verfügung standen, die bei dem bekannten Unglück anläßlich einer beabsichtigten Di.-Schutzimpfung im Kinderheim Baden bei Wien verstarben: „die pathologisch-anatomisch nachweisbaren Läsionen gleichen denen nach Spontanerkrankungen bei Früh- und Spättodesfällen und im Meerschweinchenversuch beobachteten" (*Degkwitz*).

Es soll keineswegs bestritten werden, daß manche Verlaufsvarianten der diphth. Erkrankung des Menschen (insbesondere solche bei leichten und leichtesten Fällen) im Tierversuche nicht mit absoluter Übereinstimmung — wenigstens was klinische Symptome betrifft — nachgeahmt werden können; jedoch lehren tägliche Erfahrungen, daß *jeder Di.-kranke Mensch unter einer Form der Giftwirkung*, deren Grade Schwankungen unterworfen sind, steht und daß „die meist gefürchteten Erscheinungen der Krankheit rein toxogene" sind (*Pfaundler*).

Hingewiesen sei in diesem Zusammenhange besonders auf neuere Versuche von *Jakobson*, *Bormann* und *Scheuerer;* genannte Autoren konnten im Tierexperiment durch bacilläre Infektion, also nicht mit Reagensglasgift, an der geschädigten Cornea von Kaninchen typische Diphtherie-spezifische, rein toxische Wirkungen erzielen.

Unter den Abwehrkräften, die dem Organismus im Kampfe gegen die Di.-Erkrankung zur Verfügung stehen, spielt seit *Behring* das spezifische Antitoxin eine dominierende Rolle, und zwar nicht allein bei der Therapie, sondern auch bei dem natürlichen Heilungsvorgang, bei den Fragen des künstlichen Schutzes und der Erkrankungshäufigkeit. Man wird daher so lange den A.T.-Nachweis, der mengenmäßig exakt nach

dem Vorgehen von *Römer* im Tierversuche zu führen ist, zur Deutung immunbiologischer Probleme heranziehen, bis nicht Methoden, die teilweise noch unfertig und ungenügend sind, andere antidiphtherische Abwehr- und Schutzmechanismen (beispielsweise Bactericidie, primäre Giftresistenz) qualitativ und quantitativ aufdecken.

Die Fragen, die wir uns wie auch andere Autoren stellten, waren insbesondere:

I. Wie verhält sich der blande, niemals an Di. erkrankte Mensch in verschiedenen Lebensaltern.

II. Welche Rolle spielt das spezifische A.T. vor, während und nach der Erkrankung bei nicht mit Heilserum behandelten Diphtherien.

III. Welche besonderen Umstände kommen für die Entstehung der Di-Rezidive in Frage.

I. Vorkommen und Bedeutung des Diphtherie-Antitoxins beim Gesunden (normale antitoxische Di.-Immunität).

Die Erfahrung lehrt, daß ebenso wie bei vielen Infektionskrankheiten auch bei Di. niemals alle Exponierten, selbst wenn diese die Erkrankung noch nicht durchgemacht hatten, befallen werden. Die Erkrankungshäufigkeit an Di. nimmt mit zunehmendem Alter deutlich und gleichmäßig ab. Von vielen Untersuchern (*Schick*, *Schick* und *Karasawa*, *Gröer*, *Kassowitz*, *Park* u. a.) wird bei Di. — und neuerdings auch bei Scarlatina — dieses Verhalten mit einem spezifischen A.T.-Gehalt erklärt, den mit zunehmendem Alter immer mehr Menschen in ihren Säften und Geweben aufweisen. Die bekannten Untersuchungen von *Gröer* und *Kassowitz* und die von diesen Autoren darnach aufgestellten Kurven der „normalen antitoxen Di.-Immunität aller Altersklassen vom Neugeborenen- bis zum Erwachsenenalter" zeigen solches deutlich. Das Ergebnis, vielfach bestätigt und kaum bestritten, ist aus Abb. 1 ersichtlich.

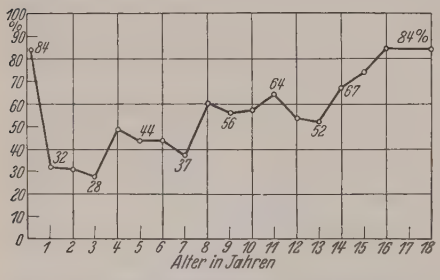


Abb. 1. Kurve der Häufigkeit der normalen antitox. Diphtherie-Immunität aller Altersklassen vom Neugeborenen- bis zum Erwachsenenalter (nach *Groer* und *Kassowitz*).

Die *Herkunft des A.T.*, das demnach *bei Menschen verschiedener Altersklassen ohne Krankheitsanamnese* in den in Abb. 1 angegebenen Mengenverhältnissen gefunden wird, erfährt eine verschiedene Erklärung. Nicht bestritten ist — und das sei vorweggenommen — daß das Neugeborenen-A.T. diaplacentar auf die Frucht übertragen wird (*Fischel* und *Wunschheim*, *Karasawa* und *Schick*, *Gröer* und *Kassowitz*);

für den weiteren Bestand an A.T. bei Neugeborenen und bei jungen Säuglingen kommt noch die Zufuhr von A.T. via Muttermilch in Frage: bei Flaschenkindern geht (nach *Gröer* und *Kassowitz*) das passive mütterliche A.T. durchschnittlich doppelt so schnell zu Verlust wie bei Brustkindern (Zwiemilchkinder mit eingerechnet).

Über die Herkunft des A.T. in den ersten Lebensjahren — (nach Abzug des von der Mutter geliehenen) — und dessen Zunahme im Verlaufe der weiteren Entwicklung werden verschiedene Möglichkeiten diskutiert, die im wesentlichen von 2 Gesichtspunkten auszugehen scheinen.

1. Der Bestand des sog. normalen Di.-Schutzkörpers, d. h. des A.T. bei Menschen ohne Krankheitsanamnese, und dessen Ansteigen mit zunehmendem Alter ist *genotypisch* bedingt. Solche Anschauungen hat erstmals *Wassermann* geäußert, der von einer „Altersfunktion" spricht. Besonders aber wird die genotypische Hypothese, wie bekannt, von *Hirzfeld* verfochten. Nach ihm stellen die normalen Antikörper „die spontan ausgereiften Zell- bzw. Serumfunktionen dar, die Immunkörperbildung ist eine Entfaltung und Verstärkung der genotypisch bedingten Zellfähigkeiten". *Hirzfeld* meint, daß „die Antitoxine ähnlich wie andere physiologische Antikörper auch ohne den spezifischen Reiz entstehen können". Den Hirzfeldschen Anschauungen hat sich neuerdings besonders *Friedberger* und erst jüngst *Hottinger* und *Lorenz* angeschlossen; letztere sind der Ansicht, daß „die Entstehung von Hämolysinen und spezifischen Antikörpern gegen alle möglichen Antigene unmittelbar durch das Alter bedingt werden, ohne daß ein direkter Kontakt mit dem Antigen vorangegangen sein muß.

2. Dieser „serogenetischen" oder „konstitutionsserologischen" Auffassung steht eine mehr klinische bzw. epidemiologisch-orientierte gegenüber. Nach dieser ist Bestand und Zunahme der normalen Di.-Immunität „*paratypisch*" bedingt: Infolge des häufigen Vorkommens der Di.-Erreger werden die meisten Menschen im Laufe ihrer Entwicklung mit diesen in Kontakt kommen, jedoch erkrankt nur ein kleiner Teil der Infizierten klinisch manifest; bei vielen hingegen verläuft die Infektion dank guter Abwehrvorrichtungen latent, d. h. unter der Schwelle klinischer Wahrnehmbarkeit. Solche Menschen erwerben ihre Immunität also nicht im Sturm der Krankheit, sondern durch ein für den Träger unbemerktes, stilles Überstehen der Infektion („Stille Feiung" nach *Pfaundler*). Zur Verteidigung der beiden eben kurz skizzierten Anschauungen über die Entstehung der normalen A.T. werden nicht nur theoretische Erklärungen, sondern Ergebnisse genauer Untersuchungen angeführt.

ad. 1. Die Konstitutionsserologen verweisen insbesondere darauf, daß „Antikörper gegenüber allen möglichen, auch gar nicht in den

Körper eindringungsfähigen Antigenen im Verlauf der körperlichen Entwicklung genau so wie gegenüber Di.-Toxin in gleichmäßiger, gesetzmäßiger Abhängigkeit vom Alter" gebildet würden (*Friedberger*).

Stellt man — um nur ein Beispiel anzuführen — der von *Friedberger* und *Bock* aufgestellten Kurve des „durchschnittlichen Normalhämolysingehaltes des Menschenblutes in den verschiedenen Lebensaltern gegenüber Hammelblutkörperchen und Agglutininen von Kaninchenblut" die Abbildung von *Gröer* und *Kassowitz* über die Häufigkeit der normalen antitoxischen Immunität gegenüber, so wird kaum von einem Parallellaufen der beiden gesprochen werden können.

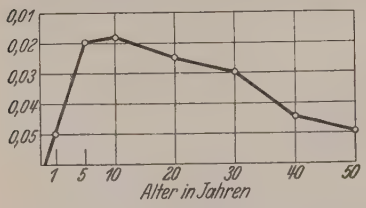


Abb. 2. Durchschnittlicher Normalhämolysingehalt des Menschenblutes in den verschiedenen Lebensaltern (gegenüber Hammelblutkörperchen und Agglutininen für Kaninchenblut) (nach *Friedberger* und *Bock*).

Weiterhin wird von den Verteidigern der Serogenese auf das Vorhandensein von Di.-A.T. bei Völkern verwiesen, bei denen weder Di.-Erkrankungen noch Di.-Bacillenträger vorkommen (*Heinbeck* und *J. Jones*, *Bay* und *Smith* in Grönland, *Kleine* und *Kroo* in Afrika).

Die meisten der genannten Untersucher stützen ihre Angaben auf Ergebnisse von *Schick*-Prüfungen, während *Fischer* neuerdings berichtet, daß er bei Negern, angeblich in Di.-freien Gegenden einen hohen A.T.-Titer im Blute fand, „der in 73% den zur Erzielung einer Immunität erforderlichen A.T.-Gehalt von $^1/_{20}$ A.E./ccm erreicht oder übertrifft."

Diesen häufig zitierten Befunden bei Di.- und Di.-Bacillenträger-freien Völkern, widersprechen neuere amerikanische Beobachtungen und Untersuchungen von *Wells*, *I. Ralph* und *P. Heinbecker;* diese konnten unter Zentral- und Polareskimos einwandfrei Di.-Bacillenträger feststellen. „Unsere Resultate zeigen, daß Di.-Immunität unter Eskimos auf der Gegenwart von A.T. beruht und deuten an, daß Bacillenträgerbedingungen sowohl wie latente spezifische Infektionen die wahrscheinlichen Quellen dieser Immunität sind." Beruhen solche Ergebnisse auf Richtigkeit, dann wäre den Vertretern der Serogenese ein wichtiger Stützpunkt für ihre Thesen entzogen!

ad 2. Zur Verteidigung der Anschauung, daß die antitoxische Di.-Immunität ausschließlich durch Erregerkontakt bedingt ist, hat namentlich *de Rudder* auf die *Unterschiede der Durchseuchungs- und der Durchfeiungsgeschwindigkeit in verschiedener Umwelt* hingewiesen („milieubedingte Präcession der Durchseuchung" bei Stadtkindern gegenüber Landkindern, bei Schulkindern aus ärmeren, dichtbesiedelten Stadtvierteln gegenüber solchen aus wohlhabenden Kreisen, rascher A.T.-Erwerb beim Krankenhauspersonal). Weiterhin wird die auffallende Ähnlichkeit der Kurve der normalen Di.-Immunität mit der tuberkulösen Durchseuchungskurve hervorgehoben (*de Rudder* und neuerdings *Degkwitz*). Ähnlich wie bei der Di. kann man auch bei der Tuberkulose von einer milieubedingten Präcession der Durchseuchung reden:

Kinder der armen und Proletarierbevölkerung werden in einzelnen Altersklassen durchschnittlich früher Pirquet-positiv als solche aus hygienisch besserer Umwelt (*Götzel, Schmidt, Simon*) (Abb. 3).

Bei dem häufigen Vorkommen des Di.-Erregers und dem dadurch bedingten Kontakt der meisten Menschen mit diesem ist kaum zu leugnen, daß ein solches Zusammentreffen irgendeine Reaktion zur Abwehr des Schädlings am ehesten eine A.T.-Bildung auslösen muß. Am deutlichsten läßt sich dieser Vorgang bei zwei der Untersuchung leicht zugänglichen Gruppen studieren, die vorübergehend oder sogar dauernd, jedenfalls während einer längeren Zeitperiode, unter Erregerkontakt stehen, nämlich bei

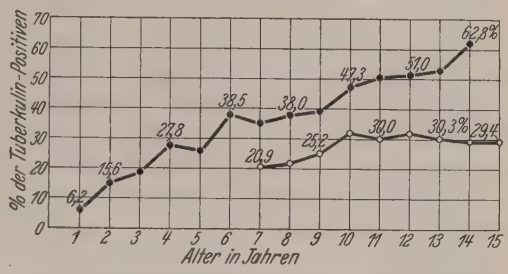


Abb. 3. Infektionshäufigkeit der Tuberkulose im Kindesalter (nach Tuberkulinprüfungen).
●——● Tuberkulinprüfungen bei Proletarierkindern (Durchschnittswerte nach Untersuchungen von *Pirquet, Umber, Moro, Petruschky, Götzl.*)
○——○ Tuberkulinprüfungen bei Landkindern (*Simon*).

a) *Diphtheriebacillenträgern* und

b) beim *Personal der Di.-Stationen.*

Erwartungsgemäß müßte bei beiden ein mehr minder hoher A.T.-Gehalt in den Säften vorhanden und nachweisbar sein, ein Gehalt, der zur Abwehr einer diphth. Infektion ausreicht und den Besitzer solcher Abwehrkraft vor Erkrankung schützt. Nach *Behring, Kleinschmidt* und *Viereck* genügen bekanntlich dazu $^1/_{20}$ A.E./ccm („*Behring-Schwelle*"); nach *Schick* werden zu dieser Leistung nur $^1/_{50}$ A.E./ccm („*Schick-Schwelle*") benötigt.

ad a) *Di.-Bacillenträger* führen nach den Untersuchungen von *Otto, Loos, Kleinschmidt, Kissling, Opitz* in der Regel reichlich A.T. Wir selbst konnten bei 3 Bacillenträgern durch längere Zeit einen über der *Behring*-Schwelle gelegenen A.T.-Bestand nachweisen. Insbesondere seien die Untersuchungen *Kleinschmidts* hervorgehoben, der bei Bacillenträgern in der überwiegenden Mehrzahl reichlich A.T. fand (von 16 Probanden hatten 10 genügend A.T., und zwar zu $2^1/_2$ A.E./ccm). Weiterhin konnte *Kleinschmidt* feststellen, daß das A.T. „während der Perioden latenter Di.-Infektion" zunimmt und der A.T.-Spiegel beim Schwinden der Di.-Bacillen sinkt. Gerade solche Befunde zeigen, daß bei Menschen, die die Fähigkeit zur A.T.-Bildung besitzen, der Bestand von spezifischen Schutzstoffen gegen Di. weitgehend vom Erregerkontakt abhängig ist.

Ausnahmen bilden Bacillenträger, denen A.T. in einer zur Abwehr der Di.-Infektion ausreichenden Menge fehlt, die aber trotz dieses Mangels

nicht an Di. erkranken; solches berichten insbesondere *Kleinschmidt* und *H. Meyer*; letzterer fand bei 22 Bacillenträgern 10 positive *Schick*-Proben. Dieses paradoxe Verhalten sei hier zunächst nur registriert. Über die wichtige, viel diskutierte Frage: Erkrankungsfähigkeit und A.T.-Gehalt, vgl. unsere Ausführungen unten.

ad b) *Immunitätsverhältnisse beim Krankenhauspersonale auf Di.-Abteilungen;* von den meisten Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, konnte bei solchen Personen in einem hohen Prozentsatze genügend A.T. gefunden werden (*Otto, Thiele, Siegl, Hahn*): letzterer berichtet von einer Krankenpflegerin auf der Di.-Station, die 8 Jahre hindurch 2,5 A.E./ccm hatte! Insbesondere weisen amerikanische Untersucher (*Park, Zingher*) darauf hin, daß Erwachsene Schick-positive oft schon nach kurzem Aufenthalte auf Di.-Abteilungen Schick-negativ wurden und ihren also erworbenen A.T.-Bestand jahrelang behielten.

Daß auch hier *Ausnahmen* vorkommen, zeigen sehr eindrucksvolle, eigene Beobachtungen:

Bei Dr. *W. F.*, dem Leiter der Infektionsabteilung an der Münchener Kinderklinik, ergaben mehrfache Prüfungen seines Serums Jahre hindurch A.T.-Werte, die weit unter der Schick-Schwelle lagen. Der Kontakt mit schwersten Diphtherien eines ausgesuchten klinischen Materials hatte eine nachweisbare A.T.-Bildung demnach nicht anzuregen vermocht. Trotz dieses Mangels erkrankte der Kollege lange nicht an Di. Erst nach 4jähriger Tätigkeit auf der Infektionsabteilung trat bei Dr. *F.* eine schwere Di. mit nachfolgender mehrmonatlicher Endomyokardschädigung auf (Behandlung mit 10000 A.E. i.m.). Mehrere Monate nach der Erkrankung ergab die Auswertung des Serums kein A.T., nämlich $< {}^{1}/_{200}$ A.E./ccm.

Zwei weitere Krankheitsfälle von Kollegen, die bereits mehrere Monate auf Di.-Station tätig waren und auch im Ambulatorium der Klinik vielfach Gelegenheit zur Infektion hatten, ohne damals zu erkranken, sind wohl in ähnlichem Sinne zu erklären. Auch bei diesen konnte mehrere Monate nach der Erkrankung ungenügend A.T. (${}^{1}/_{100}$ A.E./ccm) gefunden werden.

(Vergleichsweise sei auf ähnliche Beobachtungen bei *Scarlatina* verwiesen; nicht gerade selten erkranken Ärzte erst nach jahrelangem Aufenthalte auf den Infektionsabteilungen an Scharlach.)

Als Erklärung für das geschilderte Verhalten ist zunächst nur soviel anzuführen, daß der Erregerkontakt immerhin einen gewissen, gerade zur Infektionsabwehr ausreichenden — wenn auch nicht nachweisbaren — Immunitätsbestand unterhalten haben muß. Die Dauer solcher Leistung war jedoch in jedem Falle eine beschränkte, für Monate und Jahre befristete, demnach eine „Kurzfeiung" (*Pfaundler*).

Man wird *zusammenfassend* die Frage nach der Bedeutung des Erregerkontaktes für das Zustandekommen einer antitoxischen Immunität bei Bacillenträgern und dem Krankenhauspersonale dahin beantworten können, daß solche Menschen in der Mehrzahl genügend A.T. führen und dieses wahrscheinlich lange Zeit, oder sogar dauernd

bewahren — jedenfalls solange das Zusammentreffen mit dem Antigen anhält. Die geschilderten Ausnahmen betreffen Menschen, die sowohl auf den Erregerkontakt hin, wie auch im Sturm der Krankheit anscheinend nicht imstande sind, nachweisbare Mengen A.T. zu bilden. Daß diese jedoch über gewisse, wenn auch für einige Zeit anhaltende Schutzeinrichtungen verfügen, zeigt die Tatsache einer längeren Erkrankungsunfähigkeit.

Der Vorgang der *stillen Feiung* kann bei Di. gewissermaßen künstlich in die Wege geleitet werden, durch die *aktive Immunisierung*. Aus den Untersuchungen *Behrings* wissen wir, daß es gelingt, durch Zufuhr von Di.-Toxin bei Menschen die Bildung von spezifischem A.T. anzuregen. *Böhme* und *Riebold* konnten diese Reaktion auch mit dem Di.-Erreger hervorrufen. Durch einen solchen, dem Ablauf der natürlichen Erkrankung nachgeahmten Vorgang von Selbstfeiung, kann der Organismus eine mehr oder minder langdauernde Immunität gegen Di. erwerben. Daß es auch hier refraktäre Individuen gibt, bei denen ein solcher Selbstschutz auf genannte Weise nicht hervorgerufen werden kann, ist geläufig; bewiesen wird durch dieses Verhalten, daß die Fähigkeit genügender Reizantwort individuell schwankend und graduell verschieden ausgebildet ist.

Wenn im vorstehenden der Nachweis von der Möglichkeit stiller Feiung durch den Antigenreiz erbracht wurde, liegt es nahe, ähnlichen Vorgängen auch zur Erklärung der sog. normalen antitoxischen Immunität blander, niemals an Di. erkrankter Menschen eine wichtige, jedoch wohl nicht die einzige ausschlaggebende Rolle zuzuschreiben; denn jede spezifische Feiung ist die Folge eines Kampfes zwischen Erreger und Organismus, also ein der eigentlichen Erkrankung analoger Vorgang, wenn auch in abgeschwächter Form. Wie bei dem wirklichen Krankheitsgeschehen sind demnach auch hierbei *exogene* und *endogene* Faktoren beteiligt.

Die Fähigkeit auf einen antigenen Reiz hin überhaupt oder in verschiedener Stärke Immunkörper zu produzieren, muß weitgehend genotypisch bedingt sein. Die Annahme ist berechtigt, daß Erbeinflüsse nicht nur bei Minderfunktion des sessilen Receptorenapparates beteiligt sind, sondern daß auch das normale Arbeiten dieses Systems und darüber hinaus eine besonders schnelle übernormale Ansprechbarkeit desselben zum Erbgut des Individuums gehören („Dys-, Eu- und Hyperergiker“ *Hamburgers*). Die Konstruktion des Receptorenapparates, die mit zunehmendem Alter differenzierter, ausgereifter und vollendeter wird oder werden kann, ist anlagemäßig bedingt. Der Grad seiner Arbeitsleistung hängt u. a. von exogenen Faktoren bzw. von

spezifischen Reizen ab. Mit dieser Definition läßt sich wohl eine, den Tatsachen weitgehend gerechtwerdende Erklärung für die Entstehung der sog. natürlichen antitoxischen Di.-Immunität geben. Eine Einigung der Anschauungen über die genotypische und paratypische Bedingtheit dieser Immunitätsvorgänge ist naheliegend. Selbst *Hirzfelds* Gedankengänge weisen in manchem darauf hin:

„Wir können die antikörperbildenden Zellen etwa mit gespannten Bögen vergleichen, jederzeit fähig Pfeile — Antikörper — loszulassen. Die Ursache der Aufspannung und ihr Grad mag vom Alter, also vom Reifungsgrade und von äußeren Faktoren mit abhängig sein. Die Leistungsfähigkeit des Bogens, die prinzipielle Fähigkeit der Erneuerung und der Spannkraft ist aber das vererbbare Gut der Familie."

Wenn wir in dieser Definition statt: „gespannter Bögen" sessiler Receptorenapparat setzen und als eine „Ursache der Aufspannung" den antigenen Reiz des Erregerkontaktes (also äußere Faktoren) ansehen, der bei dem gehäuften Vorkommen des Di.-Bacillus nicht abgeleugnet werden kann, hätte man eine Erklärung für die genotypische und paratypische Entstehung normaler Immunkörper bei Menschen ohne Krankheitsanamnese. „Diese Vorstellung ist eine mindestens sehr plausible, da ihr Tatsachen nicht widersprechen, Stützen zahlreich erwachsen und da ihr zufolge bei der Ausbildung eines humoralen A.T.-Bestandes, genotypische und paratypische Momente zusammenwirken — disponierend die einen, realisierend die anderen" (*Pfaundler*).

II. Vorkommen und Bedeutung des Antitoxins bei Diphtherie ohne Serumbehandlung.

1. Erkrankungsfähigkeit und Antitoxingehalt.

Wenn man bei einer Toxinerkrankung wie bei Di. dem spezifischen Gegengift die ausschlaggebende Rolle beim Heilungsvorgang zuspricht, so muß logischerweise diesem Stoffe auch eine hohe Abwehrkraft gegen die Infektion eigen sein. Demnach ist anzunehmen, daß A.T.-Träger gefeit gegen die Erkrankung sind. Im vorhergegangenen Abschnitte wurde auf die bekannte Tatsache hingewiesen, daß mit zunehmendem Alter immer mehr Menschen im Besitze spezifischer antitoxischer Fähigkeiten gefunden werden. Die Bedeutung solcher Eigenschaft für den Krankheitsschutz läßt sich statistisch zeigen.

Die Umkehr der Kurve der natürlichen Immunität stimmt weitgehend mit der allgemeinen klinischen Wahrnehmung über Häufigkeit der Di. in verschiedenen Altersklassen überein. Diese deutlichen Beziehungen zwischen A.T.-Kurve und Morbiditätskurve über der Altersabszisse weisen auf die wichtige Rolle des A.T. bei der Frage der Erkrankungsfähigkeit und Erkrankungshäufigkeit hin.

Ob A.T.-Mangel das Angehen einer Di.-Infektion zur Voraussetzung hat oder wenigstens begünstigt, müßte aus der Höhe des A.T.-Bestandes im Beginn einer Di.-Erkrankung ersichtlich sein.

Viele Untersucher haben sich mit dieser Frage beschäftigt, ihre Nachforschungen wurden teils mit der Schick-Probe, teils mit der direkten A.T.-Bestimmung im Patientenserum angestellt.

Beyer, Schick, Otto, neuerdings *Weichsel* finden überhaupt oder überwiegend im Beginne einer Di. keine nennenswerten Mengen A.T., bzw. positiven Ausfall der Schick-Probe. „An Di. erkrankte Kinder reagieren vor der Injektion von Heilserum geprüft stets positiv, ein Beweis für den Mangel an A.T." (*Schick*).

Von dieser Regel werden folgende Ausnahmen angegeben: *Schick* weist darauf hin, daß kachektische Individuen, solche mit bösartiger Di. und Neugeborene im Krankheitsbeginn vielfach eine negative Hautreaktion zeigen. Solche Befunde, die auf eine Hautanergie zurückgeführt werden, sagen allerdings nichts über den Bestand an humoralem A.T.

Von besonderem Interesse sind daher *A.T.-Funde im Krankheitsbeginne*:

Opitz zeigte erstmals, daß Di.-Kranke in den ersten Tagen der Erkrankung vor der Seruminjektion A.T. im Blute haben können. Von 26 Di.-Patienten hatten 5 (24,2%) $^1/_{50}$—1 A. E./ccm. Ähnliche Befunde vermerken in Ausnahmefällen *Haidvogel* und *Hamburger, Rosling, Thiele.*

Eigene Untersuchungen an 47 Di.-kranken Kindern vor der Seruminjektion ergeben folgende A.T.-Werte:

Tabelle 4. Antitoxinbestimmungen bei 47 Di.-kranken Kindern bei Krankheitsbeginn (vor der Serumbehandlung).

	Di-A.E./ccm am . . . Krankheitstage									
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
	$\gg 1/20$	.	$> 1/10$	$\ll 1/20$	.	.	$\gg 1/20$	$> 1/20$	.	.
Behring-Schwelle	$< 1/20$	$< 1/20$	$< 1/50$	.	.	.	.	.	.	$< 1/20$
	.	$\gg 1/50$	.	.	.	.	.	.	.	.
	.	$1/50$	.	.	.	.	.	.	.	.
	.	$1/50$	.	.	.	.	.	.	.	.
Schick-Schwelle	$< 1/50$	$< 1/50$	$< 1/50$	$< 1/50$	$< 1/100$	$\ll 1/100$	.	$< 1/50$	.	.
	$< 1/50$	$< 1/50$	$< 1/50$	$< 1/50$	.	.	.	$< 1/100$	.	.
	$< 1/50$	$< 1/50$	$< 1/100$	.	.	.	.	.	.	.
	$< 1/50$	$< 1/50$	$< 1/100$	.	.	.	.	.	.	.
	$1/80$	$< 1/50$	$< 1/100$	.	.	.	.	.	.	.
	$1/100$	$< 1/50$	$1/200$	.	.	.	.	.	.	.
	$< 1/100$	$< 1/50$	$< 1/100$	.	.	.	.	.	.	.
	$< 1/100$	$< 1/50$	.	.	.	.	.	.	.	.
	$< 1/100$	$\ll 1/50$	.	.	.	.	.	.	.	.
	.	$< 1/100$	.	.	.	.	.	.	.	.
	.	$< 1/100$	.	.	.	.	.	.	.	.
	.	$< 1/100$	.	.	.	.	.	.	.	.
	.	$< 1/100$	.	.	.	.	.	.	.	.

Bei der Spitalaufnahme (die nicht mit dem Krankheitsbeginn übereinstimmt), hatten 35 Kinder (74,5%) weniger als $^1/_{50}$ A.E./ccm, hingegen 12 Kinder (25,5%) $^1/_{50}$ bis $^1/_5$ A.E./ccm. Diese Zahlen erscheinen relativ hoch, sie reduzieren sich jedoch erheblich, wenn wir der Berechnung der trotz A.T.-Besitz Erkrankten den von *Behring*, *Kleinschmidt* und *Viereck* angegebenen Schwellenwert von $^1/_{20}$ A.E./ccm zugrunde legen. Erst ein solcher A.T.-Bestand bietet, wie bereits vermerkt, nach den genannten Autoren Schutz gegen mittelschwere und schwere Infektionen.

Somit kommen wir zu dem Ergebnis, daß *in der Regel im Beginne einer Di. A.T. fehlt* (in 89,4% der Fälle); nur ausnahmsweise (in 10,6%) ist ein über der Behring-Schwelle liegender A.T.-Bestand nachzuweisen.

Auch bei *hypertoxischen Di.* konnten wir entgegen *Schick im Krankheitsbeginne kein A.T.* finden. Bei den von uns untersuchten 7 Fällen dieses Types war der A.T.-Gehalt stets niedrig ($< {}^1/_{50}$ bis $^1/_{200}$ A.E./ccm), dieses A.T.-Defizit war in einem dieser Fälle noch am 6. Krankheitstage nachweisbar. Solche Beobachtungen könnten dahin gedeutet werden, daß bei den hypertoxischen Formen durch die Überschwemmung des Organismus mit Toxin etwa vorhandenes, oder gebildetes A.T. sogleich neutralisiert wird.

In der Gruppe der bei Krankheitsbeginn A.T.-Führenden finden wir zunächst einen Fall von Di. beim Neugeborenen:

Das bei der Klinikaufnahme 9 Tage alte, dürftige Kind (Erwin E.) war am 5. Lebenstage mit Fieber und Schnupfen erkrankt. 4 Tage später *typische Nasen-Di.:* Blutig-eitriges Sekret, mehrfache Abstoßung diphtherischer Beläge aus der Nase (im Abstrich und in der Kultur reichlich Di.-Bacillen). Umgebung und Naseneingänge geschwollen und gerötet. Gleichzeitig bestand eine eitrige Conjunctivitis mit positivem Bacillenbefund. Am 6. Krankheitstage Injektion von 10000 A.E. i.m. Prompte Serumwirkung; Temperaturabfall, rasche Reinigung der Nase und der Augen. Am 9. Krankheitstage Nasenabstrich negativ; am 10. Krankheitstage Entfieberung, Wohlbefinden, Einsetzen ungestörter Gewichtszunahme.

Die Auswertung des Serums (Blutentnahme durch Font.-Punkt.) ergab am 6. Krankheitstage unmittelbar vor der Seruminjektion einen Titer von weit mehr als $^1/_{20}$ A.E./ccm.

Da im Serum der Mutter, die als Kind Di. durchgemacht hatte, ein auffallend hoher Schutzkörpergehalt, nämlich 1 A.E./ccm gefunden wurde, ist mit Sicherheit anzunehmen, daß das beim Neugeborenen vorhandene A.T. mütterlicher Herkunft war. Es unterliegt demnach keinem Zweifel, daß wir bei dem Neugeborenen eine typische Nasen- und Augen-Di. bei hohem A.T-Gehalt des Blutes finden konnten.

Diese Beobachtung erscheint uns im Hinblick auf die von *Rominger* mitgeteilten Fälle von Neugeborenen- und Säuglings-Di. und insbesondere wegen der anschließenden Diskussion von *Gröer* wichtig. Zum Beweise für die These *Romingers*, daß Neugeborene mit ihrem von der Mutter geliehenem Di.-Schutze „nichts an-

fangen können" und deshalb doch gelegentlich an Di. erkranken, verlangt *Gröer* folgendes Argument: „Zweifellose Di. bei einem Neugeborenen, dessen Blut auf A.T. untersucht und A.T.-haltig befunden wurde". Diese Forderung *Gröers* erfüllt demnach der von uns mitgeteilte Fall.

Unsere Beobachtung läßt erkennen, daß eine Erkrankung an Di. trotz eines zum Krankheitsschutze sonst ausreichenden A.T.-Gehaltes möglich ist. Da die Herkunft des A.T. bei dem Neugeborenen bekannt ist, scheidet die Annahme aus, nach der Immunkörper in den ersten Krankheitstagen auf den Toxinreiz hin gebildet sein könnten. Solche Möglichkeit der *Produktion freien A.T.s im Krankheitsbeginne* müßte immerhin als Erklärung für die in diesem Zeitraume gemachten A.T.-Funde bei den von uns und anderen beobachteten wenigen Ausnahmefällen diskutiert werden.

Zur Entscheidung dieser Frage wäre zunächst der Nachweis zu erbringen, ob ein Anstieg des A.T. in den ersten Krankheitstagen erfolgt; die niedrigsten A.T.-Werte müßten demnach in den ersten Krankheitstagen zu finden sein, die hohen mit dem Fortschreiten der Erkrankung. Wie aus der oben angeführten Tab. 4 zu ersehen ist, findet sich wohl der höchste Wert ($> {}^1/_{10}$ A.E./ccm) am 3. Krankheitstage, jedoch treffen wir einen ähnlich hohen Titer ($\ll {}^1/_{20}$ A.E./ccm) bereits am 1. Krankheitstage, auch sprechen die anderen Werte am 5. und am 6. Krankheitstage ($> {}^1/_{100}$ A.E./ccm) *nicht* für die Annahme steigender A.T.-Bildung bei fortschreitender Erkrankung.

Opitz berichtet ähnliches: 5 Fälle, bei denen im Krankheitsbeginne ${}^1/_{50}$ bis 1 A.E./ccm gefunden wurden, gelangten „nicht nach langer Erkrankung zur Untersuchung, sondern 3 am 2. und 1 am 3. Krankheitstage". Auch die Zahlen *Koslings* sprechen gegen obige Hypothese: Von 47 zu Beginn der nicht gespritzten Erkrankungen Schick-negativen Kinder entfielen 19 auf den 1. bis 3. Krankheitstag, 17 auf den 4. bis 6. und 11 auf den 7. bis 9.

Bei der Frage der Bildung freien A.T.s in den ersten Krankheitstagen muß weiterhin berücksichtigt werden, daß die *Fixierung des Krankheitsbeginnes* Schwierigkeiten begegnet, um so mehr, wenn man auf anamnestische Angaben von Laien angewiesen ist. Wer Gelegenheit hat, das Entstehen einer Di., beispielsweise bei einer Hausepidemie in einer Anstalt genauestens zu beobachten und zu verfolgen, wird, worauf auch *Schick* hinweist, die Schwierigkeiten exakter Terminsbestimmungen erfahren. Dafür einige Beispiele:

Kind N. B. erkrankte mit unbestimmten Halsschmerzen, subfebrilen Temperaturen; Rachenbefund: Beiderseits gerötete Tonsillen, kein Belag. 2 Tage später Temperaturanstieg, auf beiden Tonsillen kleine abwischbare, nicht auf Di. verdächtige Beläge, kein Foetor. („Angina lacunaris".) Da das Kind einen müden und elenden Eindruck macht, wird ein Abstrich des Mandelbelages untersucht. Es finden sich massenhaft Di.-Bacillen, annähernd in Reinkultur. Bemerkenswert ist, daß erst nach weiteren 2 Tagen (also *4 Tage nach Krankheitsbeginn*) die *Beläge typisch diphtherisch* waren, nachdem inzwischen selbstverständlich Serum injiziert wurde.

Noch in 2 weiteren Fällen der gleichen Hausinfektion konnten ähnliche Beobachtungen gemacht werden, während bei anderen Patienten die Entwicklung des typischen Krankheitsbildes nur mehrere Stunden beanspruchte.

Da somit die Festlegung des Krankheitsbeginnes selbst klinisch Schwierigkeiten macht, kann man A.T.-Funde unter Umständen zu dieser Zeit auch dann auf Bildung freien A.T.s zurückführen, wenn solche am sogenannten 1. oder 2. Krankheitstage festgestellt werden.

Nach *Hamburger* und *Haidvogel* kann die Ansteckung nicht nur von einer Steigerung, sondern auch von einer *Abnahme* des A.T.-Gehaltes gefolgt sein. Die genannten Autoren nehmen an, daß es sich hier „nur um Schwankungen des A.T.-Gehaltes, unabhängig von der Infektion handle." Ebenso könnte man vermuten, daß eine solche Abnahme des A.T. der Ausdruck einer, vielleicht kurzen Reduktion desselben durch kreisendes Toxin im Krankheitsbeginne wäre. Endlich ist zu berücksichtigen, daß die möglichen Schwankungen des A.T.-Gehaltes bei der direkten Auswertung im Serum kaum erfaßt werden können, da, wie *Thiele* sehr richtig bemerkt, der Nachweis des humoralen A.T. nur „das Bild eines Augenblickes" gibt.

Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Erkrankungsfähigkeit und A.T.-Gehalt ist um so mehr anzunehmen als — abgesehen von wenigen Ausnahmen — im Krankheitsbeginne A.T. fehlt. Der *Mangel an A.T.* wird demnach *eine der Voraussetzungen für das Angehen einer Di.-Infektion* sein.

Gegenteiliges Verhalten zeigen die wenigen Fälle von Di. bei Vorhandensein von reichlichem A.T.; außerdem der schon mitgeteilte Fall des Kollegen Dr. F., bei dem trotz jahrelangem deutlichen A.T.-Defizit der Erregerkontakt keine Erkrankung auslöste.

Zur Klärung dieser auffallenden Regelwidrigkeit wäre zunächst an eine geringfügige, mit unseren Mitteln nicht nachweisbare Grundimmunität[1] zu denken, dank welcher bei Bedarf kurze Zeit antitoxische, zur Krankheitsabwehr eben ausreichende Fähigkeiten entwickelt werden. Andererseits müßte man eine andere Form der Schadensabwehr annehmen, beispielsweise kurzdauernde Bildung von A.T. an der Erregerstelle ohne Abgabe spezifischer Immunstoffe in der Blutbahn (histonale Immunität), weiterhin bactericide und bakteriolytische Kräfte oder eine gut entwickelte primäre Giftresistenz. Gelingt es bei Infektionsgelegenheit eine der genannten Abwehrmechanismen zu mobilisieren, dann könnte unter Umständen die Krankheit vermieden werden. Solches ist auch für die Schick-positiven anzunehmen, die trotz Erregerkontaktes (z. B. bei Endemien in größeren Gemeinschaften) nicht erkranken.

[1] *Anmerkung bei der Korrektur:* Mit den neuen außerordentlich verfeinerten Methoden der A.T.-Auswertung im Blute nach *Jensen* wäre wohl bei manchen Fällen noch Gegengift aufzufinden.

Über die besonderen Umstände, die nach längerer Zeit plötzlich zu dem Verluste einer der eben diskutierten Abwehrfähigkeiten führen (wie bei dem Falle Dr. F.) können nur Vermutungen geäußert werden. Aus Untersuchungen *Hamburgers* und seiner Mitarbeiter wissen wir, daß der A.T.-Spiegel durch starke Übermüdungen, jahreszeitliche Einflüsse, kleine Toxinreize (negative Phase?) gesenkt wird; wahrscheinlich verändern auch Erkrankungen den A.T.-Bestand.

Bei dem Kollegen Dr. F. müßte an eine oder mehrere dieser Möglichkeiten gedacht werden: Die Anamnese berichtet kurz vor der Erkrankung über ungewöhnliche Beanspruchung, starke Übermüdung, tagelangen verminderten Schlaf usw.; auch ging der Di. ein leichter, 14 Tage dauernder, katarrhalischer Infekt voraus.

Jedenfalls hat man den Eindruck, daß es in vorliegendem Falle eines besonderen Anstoßes bedurfte, um die Immunitätslage gewissermaßen aus dem Gleichgewichte zu bringen und so den Boden für die Erkrankung zu bereiten.

Zusammenfassend sei über die *Beziehungen zwischen Erkrankungsfähigkeit und A.T.-Bestand* folgendes angeführt:

Die Tatsache, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle im Beginne einer Di., A.T. fehlt, läßt vermuten, daß der Mangel an spezifischen Schutzkörpern neben der Infektion eine der wichtigsten Voraussetzungen für das Krankwerden bildet. Die Möglichkeit einer Erkrankung bei Anwesenheit von reichlich A.T., d. h. einem Bestande über der Behring-Schwelle ist zuzugeben. Manches spricht dafür, daß im Krankheitsbeginne gefundenes A.T. bereits schon auf den Antigenreiz hin gebildet ist. Wenn trotz Mangel an humoralem A.T. bei Erreger-Kollision eine Erkrankung ausbleibt, müßten andere Abwehrmechanismen in Tätigkeit treten. *In der Regel wird sich jedoch der Körper mit A.T. zur Wehr setzen:* neben den geschilderten Beziehungen zwischen Erkrankungsfähigkeit und natürlicher antitoxischer Immunität sprechen dafür zahlreiche Beobachtungen über Erkrankungsunfähigkeit bei nachgewiesenem A.T.-Bestand, wie auch indirekt Schutzkörpermangel im Krankheitsbeginne.

2. Antitoxin im weiteren Krankheitsverlauf und nach klinischer Heilung.

Bei einer Toxinerkrankung erwartet man, daß der Kampf während des Krankheitsverlaufes in erster Linie dem spezifischen Gegengifte zufällt. Infolgedessen müßten wir solches bei Di.-Patienten, die nicht mit Serum behandelt wurden, sowohl während der Krankheit, als insbesondere nach erfolgter Heilung gewissermaßen als erkennbares Kampfmerkmal auffinden können.

Über den A.T.-Gehalt des Patientenserums während dieser Zeitspanne liegen wenig Untersuchungen vor, naturgemäß besonders spär-

lich bei schwerer Di. Wenn man zunächst die schon angegebenen A.T.-Funde in den ersten Krankheitstagen in Rechnung stellt, zeigt sich, daß eine nennenswerte *A.T.-Bildung bis zum 5. Krankheitstage nur selten* erfolgt.

Während des weiteren Krankheitsverlaufes konnten wir bisher aus äußeren Gründen nur bei einem D.-kranken Kinde mit leichter, lokalisierter Rachen-Di., den A.T.-Gehalt bestimmen. Diese Untersuchungen, jeden 2. Tag ausgeführt, ergaben weit unter der Schick-Schwelle liegende A.T.-Werte, demnach praktisch kein A.T.

Siegl fand bei leichten Diphtherien während des Verlaufes kein A.T., bzw. positive Schick-Proben. Hinzuweisen ist ferner auf frühere Untersuchungen von *Abel* (1894), nach denen „das Serum von unbehandelten Di.-Kranken in den ersten Tagen keine Schutzwirkung aufweist."

Erst *vom Beginne der 3. Krankheitswoche ab* konnten antitoxische Fähigkeiten im Rekonvaleszentenserum nach leichten Diphtherien gefunden werden.

Solches berichten: *Escherich* und *Klemensiewicz* (1893), *Abel* (1894), *Orlowski* (1895), *Escherich* (1895), *Loos* (1896), *Behring* (1901). *Kleinschmidt* fand bei einem 10 Monate alten Säugling 3 Wochen nach einer Haut.-Di. 10 A.E./ccm! Gegenteilige Resultate erzielte *Siegl;* dieser stellte bei 75% seiner Fälle nach leichter unbehandelter Rachen-Di. ungenügend A.T., bzw. positive Schick-Proben fest. Auch *Rosling* führt ähnliche Zahlen an, aus einer von ihm veröffentlichten Tabelle ist ersichtlich, daß von 65 an leichter Di. erkrankten Kindern nur 15 Schick-negativ wurden.

Wir konnten bei 3 Kindern, die Di. ohne Serumbehandlung durchgemacht hatten, einige Tage nach klinischer Heilung den A.T.-Gehalt im Serum bestimmen: 2 dieser Rekonvaleszenten führten praktisch kein A.T. ($< {}^1/_{50}$, ${}^1/_{100}$ A.E./ccm), hingegen fand sich bei dem 3. ein sehr hoher Wert, nämlich > 1 A.E./ccm.

Nach schwerer Di. (bei 2 Erwachsenen), die nicht mit Serum gespritzt wurde, fehlte mehrere Wochen nach klinischer Heilung A.T. (${}^1/_{100}$ bis ${}^1/_{200}$ A.E./ccm).

In dem einen der beiden Fälle handelt es sich um eine Kollegin, die eine sehr schwere Erkrankung mit Spätlähmung überstanden hatte und deren Rekonvalescenz durch eine Myokarditis und Pyelocystitis kompliziert war.

Die Angaben über den A.T.-Gehalt während des Verlaufes bei Serum-unbehandelten Diphtherien und deren Heilung sind widersprechend. Wenn auch in vielen Fällen eine Bildung freien A.T.s vermißt wird, scheint uns doch die Schlußfolgerung *Friedbergers* zu weitgehend, daß die gegen Di.-mobilisierten Abwehrkräfte „nicht antitoxischer Natur" seien. Daß eine A.T.-Produktion überhaupt sehr langsam in Gang zu bringen ist, wissen wir aus zahlreichen Erfahrungen bei der aktiven Di.-Immunisierung. Der Organismus braucht auf den Giftreiz hin in der Regel Monate Zeit, um mengenmäßig nachweisbares Gegen-

gift zu erzeugen. Gerade bei leichteren Diphtherien wird man ähnliches zu berücksichtigen haben.

Das Fehlen von A.T. in den ersten Krankheitstagen, während des Krankheitsverlaufes und in der Rekonvaleszenz beweist an sich noch nicht, daß überhaupt kein A.T. gebildet wird, wohl zunächst nur, daß solches mit den geläufigen Methoden nicht nachweisbar ist. Die Annahme *Siegls*, daß Gegengift in solchen Fällen überhaupt nur an der Gifteinbruchstelle des Erregers produziert wird und an der lokalen Kampffront benötigt und aufgebraucht wird, ist unseres Erachtens durchaus plausibel, besonders bei leichten und leichtesten Diphtherien. Erst bei Übertritt von Toxin in die Blutbahn kann es zur Bildung von humoralem A.T. kommen, welches alsdann, wenn auch oft spät dem quantitativen Nachweis zugänglich sein müßte.

III. Diphtherie-Rezidive.

Die Tatsache, daß der Mensch überhaupt mehrmals an Di. erkranken kann, ist an sich weniger auffallend als die Seltenheit solchen Geschehens. Man wird sich fragen müssen, welche besonderen Umstände bei einer Krankheit, die in der überwiegenden Mehrzahl lebenslängliche Immunität zu hinterlassen scheint, eine oder mehrere Wiederholungen zulassen.

Die Angaben über die *Häufigkeit der Di.-Rezidive* schwanken, wie aus nachfolgender Zusammenstellung ersichtlich ist, innerhalb nicht unbeträchtlichen Grenzen, nämlich zwischen 0,2—5,8%. Es fanden:

Heubner	unter	270	Di.-Kranken,	3	Rezidive	(1,10%)
Monti	„	700	„	2	„	(0,28%)
Zucker	„	2323	„	21	„	(0,90%)
Reiche	„	4761	„	276	„	(5,80%)
Wir selbst . . .	„	3890	„	164	„	(4,20%)

Drei- und mehrmalige Erkrankungen sind äußerst seltene Ereignisse: *Zucker* stellte unter 2323 Di.-Kranken 3mal eine zweite Rezidive fest. *Schick* berichtet über ein 13jähriges Mädchen, das 4mal Di. durchgemacht hatte. In unserem Materiale findet sich je ein Fall mit 3maliger und einer mit 4maliger Di.-Erkrankung.

Sucht man nach Ursachen für das Vorkommen mehrmaliger Erkrankungen an Di., so wäre in erster Linie anzunehmen, daß in Jahren gehäufter Di.-Morbidität die Möglichkeit von Rezidiven eher gegeben sein könnte als in Jahren mit geringer Häufung. Wie aus Tab. 5 ersichtlich ist, trifft jedoch eine solche Annahme nicht zu.

Wir beobachteten in Jahren mit hoher Di.-Morbidität relativ wenig Rezidive (beispielsweise 1915 3,2%), hingegen in Di.-ärmeren Jahren etwa die doppelte Zahl (1927 6,9%, 1928 6,3%).

Tabelle 5. Häufigkeit der Diphtherie-Rezidive innerhalb von 25 Jahren. (Nach dem Material der Universitäts-Kinderklinik München.)

Jahrgang	Zahl der stationären Diphtherie-Fälle	Zahl der Diphtherie-Rezidive	In %
1915	755	24	3,2
1916	584	24	4,1
1917	362	3	0,8
1918	361	18	4,9
1919	205	6	2,9
1920	217	17	7,8
1921	201	17	8,9
1922	131	8	6,1
1923	144	2	1,3
1924	204	13	6,3
1925	123	7	5,6
1926	162	4	2,4
1927	72	5	6,7
1928	157	10	6,3
1929	212	5	2,3
Summe	3890	164	4,2

Von epidemiologischen Gesichtspunkten aus wird man nach solchen Beobachtungen schließen, daß die Wahrscheinlichkeit vermehrten Erregerkontaktes, wie solcher bei allgemeiner Krankheitshäufung als überdurchschnittlich angenommen werden kann, also ein rein ektogener Faktor, für Entstehung und Frequenzzunahme der Di.-Rezidive keine bestimmende Rolle spielt. Es wird zu untersuchen sein, welche *besonderen Bedingungen im Einzelfalle* das Angehen einer zwei- oder mehrmaligen Infektion ermöglichen oder begünstigen.

Wenn wir im Beginne von Di.-Rezidiven (vgl. Tab. 6) überdurchschnittlich A.T.-Werte unter der Behring-Schwelle finden (8 von 10

Tabelle 6. Antitoxinbestimmungen bei Beginn einer 2. oder 3. diphtherischen Erkrankung.

Name der Kinder	Alter in Jahren	Tag der Antitoxinbestimmung	Ergebnis in A.E./ccm	Bemerkungen
Anna B. . . .	6	3. Krankheitstag	$> 1/10$	—
Anna D. . . .	$3\frac{1}{2}$	1. „	$\gg 1/20$	Klinik-Frührezidiv
Maria H. . . .	$8\frac{3}{4}$	3. „	$> 1/50$	3. Diphtherie!!
Emilie Schr. . .	$6\frac{1}{2}$	4. „	$< 1/50$	—
Elisabeth O. . .	$8\frac{1}{2}$	1. „	$< 1/50$	—
Edeltraud B. .	$3\frac{3}{4}$	2. „	$\ll 1/50$	—
Max R.	2	1. „	$= 1/80$	Klinik-Frührezidiv
Heinrich W. . .	$8\frac{1}{4}$	1. „	$< 1/100$	—
Anna Sch. . .	$4\frac{1}{4}$	1. „	$< 1/100$	3. Diphtherie!!
Andreas H. . .	$4\frac{1}{2}$	5. „	$< 1/100$	—

untersuchten Fällen hatten $<$ oder $\ll {}^1/_{20}$ A.E./ccm), so zeigen diese Feststellungen nur, daß eine der Bedingungen für ein erneutes Kranksein *A.T.-Mangel* ist. Solcher könnte entweder der Ausdruck einer, bei der Ersterkrankung ausgebliebenen oder verhinderten Feiung sein, oder besondere Umstände müßten einen, bei dem ersten Kranksein erworbenen Schutz zeitweise durchbrochen oder völlig aufgehoben haben.

Für das Fehlen einer Immunität nach Erkrankung haben *Opitz* und *Beyer* eine Drosselung der Selbstfeiung durch frühzeitige Seruminjektion angenommen. Frühgespritzte Di.-Kranke wären als schutzlos, besonders zu einer nochmaligen Erkrankung disponiert. Bestünde diese These zu Recht, so müßte sich ergeben, daß das Heilserum bei der Ersterkrankung den Kindern, die später ein zweites Mal erkranken, ceteris paribus früher injiziert wurde als Kindern, die nur einmal erkranken.

Diesbezügliche Erhebungen bei 15 Di.-Rezidiven, die mit Fällen des gleichen Krankheitstyps, Alters und Jahrganges verglichen wurden, ergeben das Gegenteil. Bei der Ersterkrankung später rezidivierender Diphtherien konnte als durchschnittlicher Injektionstermin des Heilserums der 3,3. Krankheitstag, bei den Vergleichsfällen der 3,0. Krankheitstag ermittelt werden.

Das Fehlen einer Selbstfeiung trifft wahrscheinlich für eine Gruppe von rezidivierenden Diphtherien zu, die bereits in der 3. bis 4. Woche nach der Ersterkrankung auftreten und nach unseren Beobachtungen häufiger im Anstaltsbetriebe als bei häuslicher Pflege vorkommen. *Schick*, der erstmals auf diese *Frührezidive* aufmerksam machte, führte als Erklärung für das rasche Angehen einer zweiten Infektion an, daß der Zeitpunkt dieser Erkrankung mit dem der erfolgten Ausscheidung des passiven Heilserum-A.T. zusammenfalle und daß demnach an diesem Termine aktiv gebildete Schutzstoffe zur Krankheitsabwehr noch nicht zur Verfügung wären. Außer *Schick* konnten weiterhin *Rosling*, *Kassowitz*, *Hamburger* vereinzelt über Frührezidive berichten. Wir selbst verfügen über einige einschlägige Fälle, deren Krankheitsberichte nachfolgend kurz mitgeteilt seien:

Fall 1. Rosa S., 7 Jahre alt; blasses untergewichtiges Kind. Am 30. XI. 1920 mit leichter Rachen-Di. am 4. Krankheitstage eingeliefert. Injektion von 4000 A.E. Heilserum i.m. — Vom 6. bis 14. Krankheitstage schwere Serumkrankheit mit 2maligem Aufftreten von Exanthem und hohem Fieber. — *Am 25. Krankheitstage* (21 Tage nach Spitalsaufnahme) *Di.-Rezidiv:* Doppelseitige diphtherische Beläge auf den Tonsillen mit positivem Di.-Bacillenbefund. Reinjektion von 3000 I.E., glatter Heilungsverlauf. A.T.-Bestimmungen oder Schick-Proben wurden nicht gemacht.

Fall 2. Sigrid K., $1^1/_2$ Jahre alt, kräftiges Kind; am 2. Krankheitstage mit ziemlich schwerer und typischer Larynx-Di. eingeliefert. 10000 A.E. Heilserum i.m. — Am 12. Krankheitstage Grippe: Hohes Fieber, Rhinitis, Conjunctivitis,

Bronchitis. — Am 18. Krankheitstage Serumkrankheit: Fieber und Exanthem. — *2 Tage später* unter erneutem Temperaturanstieg Entwicklung einer *Augen-Di.:* Typische diphtherische Beläge auf der Conjunctiva tarsi mit blutig-seröser Sekretion und Lidödem. Reinjektion von 8000 A.E.-Heilserum i.m. in kleinen Dosen mit 2stündigem Intervalle. Langsame Abstoßung der Beläge. Geheilt entlassen.

Fall 3. Adolf B., $7^1/_2$ Jahre alt, dürftiger Astheniker, am 3. Krankheitstage mit leichter Rachen-Di. eingeliefert. 8500 A.E.-Heilserum i.v., glatter Krankheitsverlauf, keine Serumkrankheit. — Am *25. Krankheitstage* erneut Fieberanstieg: Typische *Rachen-Di.* mit Belägen, Drüsenschwellungen und diphtherischem Foetor ex ore. Reinjektion 3000 A.E.-Serum i.m.

Fall 4. Anna B., $3^1/_2$ Jahre alt, altersgemäß entwickeltes Kind, am 2. Krankheitstage mit Rachen-Di. eingeliefert. 4000 A.E.-Heilserum i.v. — Nach 11 Tagen (*13. Krankheitstag*) erneut unter Fieberanstieg *diphtherische Beläge* auf beiden Tonsillen mit positivem Bacillenbefunde. — Am Tage des 2. Krankheitsbeginnes findet sich ein auffallend hoher A.T.-Wert, nämlich weit mehr als $^1/_{20}$ A.E./ccm. Reinjektion von 8000 A.E. i.m., glatte Heilung.

Fall 6. Joseph W., 8 Jahre alt, kräftiger Knabe. Erste Di. vom 20. IX. bis 14. X. 1921 in der Klinik durchgemacht. Kurz danach Masern. — Wird am 20. I. 1926, also $4^1/_2$ Jahre nach der Ersterkrankung, erneut mit Rachen-Di. in der Klinik am 7. Krankheitstage aufgenommen. 6000 A.E.-Serum i.m. 5 Tage später flüchtiges Serumexanthem; geheilt am 21. Krankheitstage entlassen. — *6 Tage später* erneute Aufnahme: *Zum 3. Male typisch an Di. erkrankt* (bacillenpositive Beläge, die seit 2 Tagen bestehen). Somit ist Patient 25 Tage nach der 2. Di. ein 3. Mal erkrankt. Injektion von 4000 A.E.-Heilserum i.m. — Glatter Verlauf, keine Serumkrankheit.

Fall 5. Anton F., mittelkräftiges Kind, $6^1/_2$ Jahre alt. Am 11. X. 1926 erstmals mit Rachen-Di. und Kehlkopf-Di. am 3. Krankheitstage stationär aufgenommen. Im Rachenabstrich Di.-Bacillen. 5 Tage Dampfbett, Intubation nicht notwendig. Keine Serumkrankheit. Glatter Verlauf. Entlassung am 20. Krankheitstage. 2 Rachenabstriche negativ. — *14 Tage später* erneut, am 1. Krankheitstage mit *typischer Rachen-Di.* eingeliefert (bacillenpositive Beläge). 1500 A.E.-Serum, keine Serumkrankheit. Bemerkenswert ist, daß die Schwester des Patienten ebenfalls einige Tage später an Di. erkrankte.

Fall 7. Anna B., 6 Jahre alt, zartes, asthenisches Kind. Am 27. XII. 1928 erstmals mit Di. Ia in der Klinik. Am 5. Krankheitstage Injektion von 6000 A.E.-Heilserum i.v. Keine Serumkrankheit. — *Nach 3 Wochen erneut an Di. erkrankt* und am 3. Krankheitstage stationär aufgenommen. Infektionsquelle wahrscheinlich der Bruder, der um die gleiche Zeit erkrankte. — Bei der Aufnahme in 1 ccm Serum $> {}^1/_{10}$ A.E. Reinjektion von 6000 A.E.-Heilserum i.m. Keine Serumkrankheit, glatte Heilung.

Sämtlichen dieser Rezidive ist gemeinsam, daß sie in der 3. bis 4. Woche nach der Ersterkrankung auftreten. Neben der von *Schick* vermuteten Ursache für das Angehen einer erneuten Infektion, käme als begünstigend eine besonders rasche Ausscheidung des Heilserums A.T. bei 3 Fällen durch Serumkrankheit in Frage und bei Fall 2 durch eine interkurrente Erkrankung (Grippe).

Die Fälle 1—4 hatten durch den Aufenthalt auf der Di.-Abteilung, zwei weitere Fälle zu Hause Gelegenheit zu erneuter Infektion. Bei Fall 5 ist besonders bemerkenswert, daß das Kind bereits zum 3. Male an sicherer Di. erkrankte.

Daß gerade *in der 3. und 4. Woche* nach Seruminjektion durch *mangelnden Selbstschutz* eine besondere Disposition zu erneuter Erkrankung gegeben ist, erklärt unserer Meinung nach die Tatsache des Rezidives nur *teilweise*; man müßte bei solcher Sachlage gerade auf einer klinischen Abteilung, die mit ausgesucht schweren Fällen belegt ist, viel häufiger Gelegenheit haben, rezidivierende Diphtherien zu beobachten, da die Patienten in der Regel länger als 3—4 Wochen stationär bleiben. Auch die Senkung des A.T.-Spiegels kann nicht allein für das Angehen eines Frührezidives verantwortlich sein; Fall 4 hatte beispielsweise am 2. Tage des Rückfalles einen relativ hohen A.T.-Bestand ($\ll {}^1/_{22}$ A.E./ccm).

Demnach ist anzunehmen, daß außer den geschilderten Umständen noch andere, insbesondere *konstitutionelle Faktoren* den Boden für das Auftreten einer nochmaligen Erkrankung bereiten.

Noch mehr drängen sich solche Vorstellungen auf, wenn man nach einer Erklärung für das Vorkommen der erst nach längerer Zeit auftretenden Rezidive sucht: denn an solchen *Spätrezidiven* Erkrankte müßten immerhin durch das Überstehen der ersten Di. einen gewissen Grad von Feiung erworben haben, dessen Besitz vorübergehend gegen eine erneute Infektion schützte. Welche Umstände dann doch für ein Versagen solcher Abwehrfähigkeiten die Schuld tragen können, soll an Hand einschlägiger Beobachtungen geprüft werden. Aus Tab. 7, die eine Zusammenstellung über 14 sicherer Spätrezidive bringt, ist folgendes zu entnehmen:

1. Die Mehrzahl der Kinder (70%) hat die Ersterkrankung im Kleinkindesalter durchgemacht. Da erfahrungsgemäß die Fähigkeit A.T. zu bilden in den ersten Lebensjahren verhältnismäßig gering ist, spräche diese Beobachtung immerhin im Sinne einer altersbedingten Beeinträchtigung der Feitüchtigkeit beim ersten Kranksein.

2. Spätrezidive hatten im Beginne der Erkrankung (bis zum 5. Krankheitstage!) einen weit unter der Behring-Schwelle liegenden A.T.-Bestand. Auch nach dem Überstehen der 2. Erkrankung wurde ein zum Krankheitsschutze ausreichender A.T.-Gehalt im Serum vermißt. Wenn auch die Zahl der untersuchten Fälle gering ist (5 im Beginne der Erkrankung, 7 in der Rekonvaleszenz bzw. Monate nach der Heilung), ist die Annahme wahrscheinlich, daß es sich bei Kindern mit mehrmaliger Di.-Erkrankung um solche handelt, die unfähig sind, einen ausreichenden Selbstschutz aufzubringen oder diesen längere Zeit zu bewahren.

3. Die Rezidive zeigten im Durchschnitte schwereren Verlauf als die Ersterkrankung. Diese Beobachtungen widersprechen denen von *Schick*, der Rezidive meist leichter auftreten sah und solche Abschwächung im Krankheitsverlaufe auf eine allergische Umstimmung des Organismus (im Sinne von *Pirquet*) bezieht.

Tabelle

Nr.	Name des Kindes	Alter in Jahren bei der 1. Erkrankg.	1. Diphtherie			Wie lange darnach 2. Diphtherie	Serumkrankheit bzw. kurrente Erkrankunge Intervall
			Grad der Erkrankung	Serummenge	an welchem Kr.-Tage injiziert		
1	Martha B. .	$^3/_4$	leicht	8000 i.m.	3.	5 Mon.	Serumfrühreaktion 24 Stunden
2	Therese Sch.	4	mittelschwer	4000 i.m.	2.	6 „	·
3	Josef Sch. .	1	leicht	Menge unbekannt	2.	7 „	·
4	Hedwig R. .	$2^3/_4$	schwer	1500 i.v.	6.	9 „	·
5	Erika R. . .	4	leicht	8000 i.v.	4.	11 „	Serumexanthe 5 Mon. später Pneu 10 Mon. später Paro
6	Karl J. . . .	$3^1/_2$	leicht	3000 i.m.	2.	1 Jahr	2 × Serumexanthe
7	Heinrich W.	$6^3/_4$	leicht	·	·	1 „	postdi. Lähmungen
8	Andreas H.	$3^1/_2$	leicht	4000 i.m.	2.	1 „	·
9	Maria J. . .	$6^1/_4$	leicht	?	?	1 „	·
10	Edeltraud B.	2	leicht	6000 i.m.	2.	$2^1/_4$ „	Serumxanthem, häu ginen mit hohem
11	Georg Z. . .	$4^3/_4$	leicht	1000 i.m.	2.	$2^1/_2$ „	·
12	Emilie Schr.	$3^3/_4$	leicht	4000 i.m.	5.	3 „	·
13	Elisabeth O.	3	leicht	?	?	5 „	·
14	Hermine W.	2	schwer	4500 i.m.	5.	8 „	·

4. Eine Abdrosselung der Selbstfeiung durch frühzeitige Seruminjektion bei der Ersterkrankung kommt auch für die Erklärung der erneuten Erkrankungsfähigkeit bei Spätrezidiven kaum in Frage: nur die Hälfte der Fälle wurden frühzeitig, d. h. am 2. Krankheitstage gespritzt, bei den übrigen Patienten erfolgte die Injektion des Heilserums zwischen dem 3. bis 6. Krankheitstage.

5. Soweit anamnestische Angaben überhaupt vorliegen, ergeben sich nur in wenigen Fällen Stützpunkte für die Annahme, daß eine Senkung des A.T.-Spiegels durch interkurrente Erkrankungen in dem Intervalle zwischen dem ersten und zweiten Kranksein das Auftreten des Rezidives begünstigt hätte. Nachfolgende Krankenberichte lassen solche Möglichkeiten immerhin gegeben erscheinen; insbesondere

Diphtherie-Spätrezidive.

Grad der rkrankung	A.E./ccm Serum vor Serum-injektion	Serum-menge	An welchem Kr.-Tage injiziert	AE./ccm nach Heilung der 2. Diphtherie	Termin der A.T.-Auswertung	Bemerkungen
leicht	·	8000 i.m.	2.	·	·	Bei der 2. Erkrankung keine Serumreaktion
leicht-telschwer	·	3000 i.m.	3.	$^1/_{200}$	nach 4 Monaten	Geschwister
leicht	·	Menge unbekannt	2.	$< ^1/_{100}$	nach 4 Monaten	Geschwister
schwer	·	3000 i.m.	3.	·	·	
telschwer	·	2000 i.m.	3.	$< ^1/_{20}$	nach 3 Monaten	
leicht	·	4000 i.m.	5.	$^1/_{200}$	nach 3 Monaten	Anaphyl. Shock +. Serumexanthem bei der 2. Diphtherie
ertonisch	$< ^1/_{100}$ am 1. Kr.-Tag	32000 i.m.	1. u. 2.	Schick +	nach 8 Monaten	
leicht	$< ^1/_{100}$ am 5. Kr.-Tag	12000 i.m.	5. u. 8.	·	·	
ertonisch	·	7500 i.m.	5.	·	·	
leicht	$\ll ^1/_{50}$ am 2. Kr.-Tag	5000 i.m.	2.	·	·	
telschwer	·	1500 i.m.	5.	·	·	
leicht	$< ^1/_{50}$ am 4. Kr.-Tag	5000 i.m.	4.	$\ll ^1/_{20}$	nach 9 Wochen	
leichte Nasen-Di	$< ^1/_{50}$ am 2. Kr.-Tag	3000 i.m.	2.	$< ^1/_{50}$	·	
schwer		8000 i.m.	3.	·	·	

gilt dies für die beiden zuletzt aufgeführten Fälle, die 3mal an Di. erkrankten:

Fall 1. Max R., $1^3/_4$ Jahre alt, mittelkräftiges Kind, wird am 3. Krankheitstage mit typischer Rachen-Di. in die Klinik aufgenommen. 8000 A.E.-Heilserum i.m. und i.v. Vom 9. bis 12. Krankheitstage *Serumkrankheit:* Hohes Fieber, Exanthem, schlechtes Allgemeinbefinden. Am 23. Krankheitstage *Masern* mit nachfolgender Bronchopneumonie. — Am 27. Krankheitstage *Otitis media purulenta* und Enteritis. Zunehmende Verschlechterung des Allgemeinbefindens, Kachexie. Am 42. Krankheitstage *Di.-Rezidive:* Temperaturanstieg, typischer großer diphtherischer Belag auf der linken Tonsille, diphtherischer Foetor. A.T.-Bestimmung ergibt: $^1/_{80}$ A.E./ccm. Am 45. Krankheitstage ist der diphtherische Belag abgestoßen. Am 59. Krankheitstage Exitus an terminaler Pneumonie.

Fall 2. Kind Anna Sch. ist 6 Monate nach einer leichten komplikationslos und ohne Serumkrankheit verlaufenen Di. erneut an Di. erkrankt. (Komplikations-

loser Verlauf, keine Serumkrankheit.) Die *3. Di.-Erkrankung* zeigte sich 1 Jahr später; inzwischen hatte Patientin leichte Masern und eine hochfieberhafte lacunäre Angina überstanden. Zu Beginn der 3. Di. wurde ein A.T.-Wert von etwas mehr als $^1/_{50}$ ermittelt (am 3. Krankheitstage).

Fall 3. Maria H., $8^3/_4$ Jahre alt, schlankes, dürftiges und krankheitsanfälliges Kind. — *1. Di.* am 27. XII. 1927. Am 2. Krankheitstage Injektion von 12000 A.E.-Heilserum i.v. Serumexanthem ohne Fieber, leichter komplikationsloser Krankheitsverlauf. — Am 10. V. 1929 wegen schwerster rheumatischer Pankarditis (kombiniertes Mitralvitium, Perikarditis) Spitalsaufnahme. Während des Klinikaufenthaltes erkrankt das Mädchen gelegentlich einer Hausinfektion am 16. V. 1929 *zum 2. Male an Di.:* Bacillenpositive Beläge, hohes Fieber. Injektion von 10000 A.E.-Heilserum i.m. Während dieser Di. Auftreten einer Corea minor, ungefähr um die Zeit des Serumexanthems (3. bis 5. Krankheitstag). Glatter Heilungsverlauf der Di. Nach 1 Jahr *zum 3. Mal an typischer Di. erkrankt.* Am 3. Krankheitstage etwas mehr als $^1/_{50}$ A.E./ccm Serum. Injektion von 8000 A.E.-Heilserum i.m. Keine Serumreaktion, komplikationsloser Verlauf.

Die bisher diskutierten Möglichkeiten für die Entstehung mehrmaliger Erkrankung an Di. geben nur in wenigen Fällen dafür eine Erklärung, mit einer wichtigen Ausnahme: nämlich dem bei Spätrezidiven erbrachten Nachweis, daß Kinder auch nach überstandener 2. Di. einen Selbstschutz vermissen lassen. Diese Minderfunktion und die Seltenheit des Vorkommens mehrmaliger Erkrankung überhaupt zeigen, daß es Menschen gibt, denen die Fähigkeit mangelt, gegen die durchgemachte Krankheit Abwehrkräfte in ausreichendem Maße zu mobilisieren oder solche längere Zeit bereit zu halten. Besagte Funktionsschwäche des zur Abwehr bestimmten Systems muß — und damit kehren wir gewissermaßen zum Ausgangspunkte unserer Betrachtungen bei der versuchten Erklärung der normalen Immunität zurück — ebenso wie dessen normale und überschüssige Leistung genotypisch bedingt sein. Diese Anschauung läßt sich unter Beweis stellen durch mehrfache Beobachtungen *gehäuften Di.-Vorkommens innerhalb einer Sippe*, welche die Annahme einer *familiären Kurzfeiung* gestattet.

1. Bei der Familie Schr. finden wir eine besondere Häufung von diphtherischen Erkrankungen.

a) Therese Schr. hat nach sehr zuverlässigen Angaben des behandelnden Privatarztes 4mal Di. durchgemacht.

1. Diphterie August 1925, im Alter von 1 Jahr. Am 2. Krankheitstag Pferde-Heilserum. — 2. Diphtherie März 1927 (im Anschluß an eine Di. des Bruders), Pferdeserum am 1. Krankheitstage. Schwerer Verlauf. — 3. Diphtherie Dezember 1927. Pferde-Heilserum, langwieriger Krankheitsverlauf. — 4. Diphtherie Ende Januar 1928. Ausgedehnte stinkende Beläge. Am 4. Krankheitstag Rinderserum, mittelschwerer Verlauf.

Über Erkrankungen zwischen den Diphtherien und über Serumreaktionen konnten wir keine sicheren Angaben bekommen. Am 29. III. 1928, also 3 Monate nach der 4. Di., fand sich ein A.T.-Gehalt von höchstens $^1/_{200}$ ccm.

b) Der jüngere Bruder Joseph Schr. (Nr. 11 der Tabelle) hat bereits 2mal Di. durchgemacht, zuletzt im November 1927; am 29. IV. 1928 $< {}^1/_{100}$ A.E./ccm.

c) In der Familienanamnese wird weiterhin über eine Häufung von Di.-Fällen in der mütterlichen Familie berichtet; die Mutter hat angeblich mit 6 und 10 Jahren Di. durchgemacht; bei ihr fand sich am 29. IV. 1928 $< {}^1/_{40}$ A.E./ccm. 2 Geschwister der Mutter sind im Kindesalter an Di. gestorben. Mehrere Kinder des Bruders der Mutter seien angeblich mehrmals an Di. erkrankt gewesen, ein Kind sei mit 5 Jahren an Di. gestorben.

In der Familie des Vaters, der als Kind 1mal Di. durchgemacht haben will, ist keine besondere Häufung von Di.-Fällen zu vermerken. Der Vater hatte am gleichen Tage wie Frau und Kinder einen A.T.-Gehalt von annähernd ${}^1/_5$ A.E./ccm.

Wir finden also in dieser Familie eine ausgesprochene Häufung von wiederholten diphtherischen Erkrankungen, und zwar vorwiegend mütterlicherseits und bei den Kindern. Demnach überrascht es nicht, wenn der Vater A.T.-führend befunden wurde, während der A.T.-Gehalt der Mutter knapp an der Schick-Schwelle war und die Kinder praktisch kein A.T. hatten. Überdies wurde bei den Familienmitgliedern die *Blutgruppe* bestimmt: Der Vater gehörte der Gruppe A, die Mutter und die beiden Kinder der Gruppe B an! Letztere Feststellung wäre eine Bestätigung der Hirzfeldschen Anschauung über familiäre, an die Blutgruppe gebundene Fähigkeit oder Unfähigkeit, A.T. zu bilden.

2. Eine ähnliche Häufung von Erkrankungen an Di. zeigen folgende Fälle:

Heinrich W. (Nr. 15 der Tabelle) ist 2mal an Di. erkrankt. Zu Beginn der 2. Di. und etwa 6 Monate nach Heilung derselben wurde jedesmal ein A.T.-Gehalt unter der Schick-Schwelle gefunden. — Der Bruder Rudolf W. hatte im Februar 1927 Diphtherie (unbehandelt), im Anschluß daran postdiphtherische Myokardschädigung. 1 Jahr später ein A.T.-Gehalt von $< {}^1/_{100}$ A.E./ccm. — Die Schwester Helene W. ist an schwerer septischer Di. am 3. II. 1928 in der Klinik gestorben. Bei Einlieferung $< {}^1/_{100}$ A.E./ccm. —

Familie: Bruder des Vaters mit 24 Jahren an schwerer Di. gestorben. Der Vater war nie an Di. erkrankt; im Februar 1928 findet sich bei ihm ein A.T.-Wert von ${}^1/_{100}$ A.E./ccm. — Die Mutter berichtet, daß mehrere ihrer Geschwister im Schulalter Di. durchgemacht hätten, sie selbst sei trotz engstem Kontakte nicht erkrankt; in ihrem Serum findet sich im März 1928 ein Wert von ${}^1/_{50}$ A.E./ccm. — Wir finden also sowohl bei den 3 Kindern, von denen 2 bereits mehrmals an Di. erkrankt waren, ebenso wie bei den Eltern unter der Schick-Schwelle liegende A.T.-Werte. Aus äußeren Gründen konnte leider die Blutgruppenbestimmung nicht gemacht werden.

Aus den vorstehenden Beobachtungen über Häufung von Rezidiven und ausgesprochenem A.T.-Mangel mit erhöhter Krankheitsbereitschaft in beiden Familien kann tatsächlich geschlossen werden, daß die Fähigkeit, auf den Krankheitsreiz genügend A.T. zu bilden oder solches zu bewahren, genotypisch bedingt ist. Auch die umgekehrte Leistung, die Feitüchtigkeit, muß „etwas erblich Gegebenes sein" (*Ullrich*).

Im gleichen Sinne sprechen Mitteilungen von *Verschuer*, daß erbgleiche Zwillinge 3mal so häufig beide an Di. erkranken, als erbungleiche.

Wenn hier auch vorwiegend über Untersuchungen bei Di. diskutiert wird, so kann zum Vergleiche bei der Frage der durch Erbmomente beeinflußten Bildung spezifischer Abwehrkräfte auf ähnliche Verhältnisse bei einer anderen Infektionskrankheit, der Tuberkulose verwiesen werden. *Wiskott* konnte mehrere Fälle gehäufter Erkrankungen an Miliartuberkulose in Familien mitteilen — auch wir erlebten solches kürzlich in der Heilstätte. Diese Erscheinung ließe sich „im Sinne einer familiären Abwehr-Unfähigkeit gegenüber der tuberkulösen Erkrankung, als Unfähigkeit, den Primärkomplex abzugrenzen, deuten". (*Wiskott*).

Immunisierung von Diphtherie-Rezidiven.

Wir haben versucht mit der aktiven Immunisierung bei Kindern nach überstandenem Di.-Rezidiv einen Selbstschutz zu forcieren; verwendet wurde dazu das Flockungspräparat T.A.F. nach *H. Schmidt*. Das Ergebnis unserer Bemühungen, die sich allerdings bis jetzt nur auf 7 Kinder erstrecken konnten, ist aus folgender Zusammenstellung ersichtlich:

Tabelle 8. Ergebnisse der Schutzimpfung bei Diphtherie-Rezidiven.

Name der Kinder	A.T.-Gehalt nach wiederholten Diphtherien	T.A.F.-Impfung	Ergebnis der Antitoxinbestimmungen nach Impfung		
Karl J. . . .	$^1/_{200}$ am 8. II. 1928	1 ccm am 15. II. 1928	1 A.E. am 3. III. 1928	$^1/_2$ A.E. am 24. XI. 1928	—
Heinrich W. .	Schick + am 17. X. 1928	1 ccm am 19. X. 1928	$> ^1/_5$ am 19. II. 1929	—	—
Friederike S.	$< ^1/_{100}$ am 30. VII. 1929	1 ccm am 1. VIII. 1928	$^1/_{50}$ am 7. IX. 1928	$\gg ^1/_{20}$ am 12. XII. 1928	$^1/_{10}$ am 9. VII. 1930
Rudolf W. .	Schick + am 17. X. 1928	1 ccm am 19. X. 1928	$\gg ^1/_5$ am 19. II. 1929	—	—
Therese Schr.	$^1/_{200}$ am 29. III. 1930	1 ccm am 29. III. 1928	$< ^1/_{50}$ am 21. VI. 1928	—	—
Joseph Schr.	$^1/_{100}$ am 29. III. 1928	1 ccm am 29. III. 1928	$< ^1/_{50}$ am 21. VI. 1928	—	—

In 4 Fällen stieg der A.T.-Titer auf einen Wert weit über der Behringschen Schwelle an; ob dieser durch eine wohl mit Recht zu fordernde zweite T.A.F.-Injektion noch höher zu treiben wäre, können wir nicht angeben, da es in keinem Falle möglich war, diese zweite Schutzimpfung durchzuführen. Schon die einmalige Injektion genügte jedoch bei 2 Kindern, um den aktiven Schutz lange Zeit (bei Friederike S. 2 Jahre!) festzuhalten. Besonders erwünscht gewesen wäre die nochmalige Injektion des Schutzmittels bei den beiden refraktären Fällen, den Geschwistern Schr., bei denen der A.T.-Wert nach einmaliger Injektion noch unter der Schick-Schwelle lag.

Praktisch wichtig erscheint es uns trotz der geringen Zahl unserer Fälle anzuregen, bei Kindern, die sich auch nach mehrmaliger Erkrankung nicht gegen Di. immunisieren, eine Selbstfeiung durch die In-

jektion von T.A.F. (nach *H. Schmidt*) zu versuchen. Besonders dürfte das für die Kinder zu fordern sein, bei denen eine familiäre, also konstitutionell bedingte Feischwierigkeit angenommen werden muß.

Bei der Diskussion über die Erfolge der Di.-Schutzimpfung wird mehrfach darauf hingewiesen, daß die Versager genannten Verfahrens (etwa 5%) gerade diejenigen Menschen seien, die auch durch das Überstehen der Erkrankung keinen Selbstschutz zu realisieren imstande sind. Somit nütze die aktive Immunisierung denen nichts, die in erster Linie als besonders bedürftig angesehen werden müssen. Unsere eben mitgeteilten Untersuchungen zeigen, daß es möglich ist, bei konstitutionell Feischwachen einen wahrscheinlich jahrelang zur Verfügung stehenden Selbstschutz mit der Impfung zu erzeugen. Der Erfolg dieser Maßnahme ist vielleicht damit zu erklären, daß dank einer durch die vorhergehende Erkrankung immerhin vorhandenen Grundimmunität (auch wenn selbige sehr niedrig und mit den geläufigen Methoden nicht nachweisbar ist) eine raschere A.T.-Produktion einsetzt als bei Impflingen, die noch keine Di. durchgemacht hatten.

Schlußsätze.

Wenn wir abschließend nochmals kurz zu einigen immunbiologischen Problemen bei Di. Stellung nehmen, so sei zunächst darauf hingewiesen, daß die Verfolgung des A.T. im Serum Gesunder und Kranker jedenfalls die zur Zeit aufschlußreichste und daher wertvollste Methode zum Studium dieser theoretisch und praktisch wichtigen Fragen darstellt.

1. Nach unseren Beobachtungen ist die *Immunität gegen Di.* wohl *vorwiegend* eine *antitoxische*, jedoch spielen auch noch andere Kräfte bei der Di.-Abwehr und -Heilung eine Rolle (Bactericidie, primäre Giftresistenz).

2. Fehlt dem Menschen eine oder mehrere dieser Abwehrfunktionen, so wird er nach ausreichender Exposition an Di. erkranken; bei vollständigem Mangel derselben nimmt die Erkrankung wahrscheinlich besonders schwere Formen an. Ist der Mensch nicht fähig, solche Abwehr überhaupt oder ausreichend zu entwickeln, oder eine vorhandene Abwehr lange Zeit festzuhalten, dann besteht die Möglichkeit mehrmaliger Erkrankung.

3. Nicht erkranken werden in der Regel diejenigen, die entweder eine antitoxische Immunität besitzen oder über eine der anderen, noch unbekannten Abwehrmechanismen verfügen. Außerdem bleiben von der Erkrankung solche verschont, die keine dieser Abwehrkräfte in ausreichender Menge (humorale oder histonale Grundimmunität) haben, aber auf Erregerkontakt diese zu mobilisieren vermögen.

4. Eine antidiphtherische Immunität erwerben wohl die meisten Menschen entweder durch das Überstehen der Krankheit, oder auf dem Wege der stillen Feiung. Ausbildung, Stärke und Dauer dieses Schutzes sind teils von exogenen Faktoren (vorwiegend antigenen Reizen), teils von einer genotypisch bedingten, individuell wechselnden Fähigkeit abhängig, Antitoxin und andere Abwehrkräfte zu bilden und zu bewahren.

5. Überdurchschnittlich wird im Krankheitsbeginne vor der Seruminjektion ein deutlicher A.T.-Mangel gefunden, ausschließlich gilt dies für hypertoxische Erkrankungen. Die wenigen Ausnahmen (10%) dürften überwiegend auf A.T.-Bildung in den ersten Krankheitstagen zurückzuführen sein, zudem die exakte Festlegung des Krankheitsbeginnes vielfach Schwierigkeiten begegnet.

6. Die Tatsache, daß bei leichter und leichtester Di. ohne Serumbehandlung während des Krankheitsverlaufes und nach klinischer Heilung der Nachweis des A.T. mißlingt, ist nach unserer Anschauung nicht immer mit einem tatsächlichen und absoluten A.T.-Mangel, oder mit der Unfähigkeit A.T. zu bilden, erklärbar. Die Produktion spezifischer Antikörper setzt, wie aus Erfahrungen bei der aktiven Immunisierung bekannt ist, langsam ein und wird oft erst nach Monaten erkennbar. Immerhin zeigen solche Beispiele, daß beim Heilungsvorgange und bei der Krankheitsabwehr dem Organismus auch noch andere, diesen Aufgaben dienende Einrichtungen zur Verfügung stehen als das spezifische A.T.

7. Das seltene Auftreten von *Di.-Rezidiven* hat seine Ursache vorwiegend in der erbkonstitutionell bedingten Unfähigkeit mancher Menschen, einen Krankheitsschutz in ausreichender Weise zu bilden oder diesen lange Zeit bereit zu halten. Für genotypische Bedingtheit solcher Kurzfeiung sprechen insbesondere Beobachtungen familiärer Häufung von mehrmaligem Kranksein und auffälligem A.T.-Mangel nach Di. Ektogene Faktoren scheinen nur teilweise für die Entstehung von Frührezidiven von Bedeutung zu sein; letztere treten bei gehäuftem Erregerkontakt in der 3.—4. Woche nach der Ersterkrankung auf, wenn nämlich das passive Heilserum A.T. ausgeschieden und ein Selbstschutz noch nicht gebildet ist.

8. In einigen Fällen haben wir mit Erfolg versucht, Kinder nach überstandenem Di.-Rezidiv, die keinen Selbstschutz gegen die Erkrankung aufzubringen vermochten, mit dem Flockungsgemisch T.A.F. (nach *H. Schmidt*) zu immunisieren.

Zu besonderem Danke bin ich Herrn Professor *H. Schmidt*-Marburg verpflichtet, der sämtliche Antitoxinauswertungen in den übersandten Patientensera vornahm.

Literaturverzeichnis.

Bay u. *Smith*, Klin. Wschr. **8** (1929). — *Behring*, Ges. Abhandlungen. Bonn 1915. — *Bayer*, Dtsch med. Wschr. **38**, Nr 50 (1912). — *Bingel*, Dtsch. Arch. klin. Med. **125**, H. 4 (1928); **104**, H. 4 (1911). — *Böhme* u. *Riebold*, Münch. med. Wschr. **1924**, Nr 8. — *Bormann* u. *Scheuerer*, Z. Kinderheilk. **55**, H. 1 (1933). — *Degkwitz*, Arch. Kinderheilk. **94**, 220 (1931). — *Dörr*, Klin. Wschr. **11**, Nr 34 (1932). — *Friedberger*, Diphtherieepidemien der letzten Jahre usw. Berlin-Wien 1931. — *Fischel* u. *Wunschheim*, zit. nach *Loos*, Jb. Kinderheilk. **42** (1896). — *Fischer, O.*, Z. Immun.forsch. **74** (1932). — *Götzel*, Handbuch der Kindertuberkulose von Engel u. Pirquet **2**. — *v. Gröer*, Z. exper. Med. **7** (1919). — *v. Gröer* u. *Kassowitz*, Z. Immun.forsch. **22**, **23**, **28**. — *Hamburger*, Mschr. Kinderheilk. **31** (1926). — *Hamburger* u. *Haidvogel*, Arch. f. Hyg. **98**, 108. — *Hirzfeld*, Klin. Wschr. **1931**, Nr 47. — *Hottinger*, Abh. aus d. Kinderkl. **1932**, H. 31. — *Hottinger* u. *Lorenz*, Klin. Wschr. **1931**, 2351. — *Jakobson*, Mschr. Kinderheilk. **46** (1930). — *Jürgens*, Inaug.-Diss. Greifswald 1932. — *Karasawa* u. *Schick*, Jb. Kinderheilk. **72** (1910). — *Kissling*, Dtsch. med. Wschr. **1913**, Nr 51. — *Kleine* u. *Kroo*, Dtsch. med. Wschr. **1930**, Nr 2. — *Kleinschmidt*, Jb. Kinderheilk. **81**, (1915); **78** (1913) — Beitr. z. Klin. Infekt.krkh. **3** (1914). — *Kleinschmidt* u. *Viereck*, Dtsch. med. Wschr. **1913**, Nr 41. — *Loos*, Jb. Kinderheilk. **42** (1896). — *Meyer, H.*, Z. Kinderheilk. **42** (1926). — *Opitz*, Dtsch. med. Wschr. **41**, Nr 31 (1915). — *Otto*, Dtsch. med. Wschr. **1914**. — *Pfaundler*, Handbuch der Kinderheilkunde. 4. Aufl. **1** — Münch. med. Wschr. **1928**, Nr 1, 45. — *Pfaundler* u. *Zoelch*, Klin. Wschr. **1928**, Nr 13, 14. — *Reiche*, Münch. med. Wschr. **71**, Nr 1 (1924). — *De Rudder*, Erg. inn. Med. **32** (1927) — Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. Wiesbaden **1930** — Jber. über ges. Kinderheilk. **1926**. — *Schick*, Handbuch der Kinderheilk. 4. Aufl., **2**. — *Siegl*, Arch. Kinderheilk. **91**, H. 1 u. 2 (1930) — Arch. f. Hyg. **106**, H. 1 u. 2 (1931). — *Szontgah*, Jb. Kinderheilk. **63** (1926). — *Thiele*, Arch. Kinderheilk. **94** (1931). — *Ullrich*, Med. Klin. **25** (1929). — *v. Verschuer*, Jber. über ges. Kinderheilk. **1926**. — *Wassermann*, Dtsch. med. Wschr. **1894**, 120. — *Weichsel*, Jb. Kinderheilk. **84** (1932). — *Wells, Ralph* u. *Heinbecker*, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 1028 (1932) — Zbl. Kinderheilk. **27**, H. 6 (1932). — *Wiskott*, Z. Kinderheilk. **42**, H. 3 u. 4 (1926). — *Zoelch*, Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. Wiesbaden **1929**, 390.

Kleinkinder-Heilstätte Gaissach,
Post Bad Tölz, Oberbayern.

(Aus der Kieler Universitäts-Kinderklinik. — Vorstand: Prof. *E. Rominger*.)

Über Gefahren der Überdosierung mit Grenzstrahlen beim wachsenden Organismus.

(II. Mitteilung.)

Von

Mathilde Kolrep.

(*Eingegangen am 1. September 1933.*)

In bereits veröffentlichten Versuchen (*Jochims* und *Kolrep*, *Kolrep*) wurde nachgewiesen, daß die von *Bucky* beschriebenen Grenzstrahlen an jungen Ratten bei hoher Überdosierung Wachstumshemmung der Knochen und Epilation hervorrufen. Die Tiere erhielten damals insgesamt 4500, 6000, ja 10000 r, also Dosen, die weit jenseits der therapeutischen liegen, um festzustellen, ob überhaupt durch Grenzstrahlen ein Schaden hervorzurufen sei. Wider Erwarten und entgegen der bisherigen Ansicht wurde bei allen Tieren Verkürzung der bestrahlten Extremität festgestellt. In einer neuen Versuchsreihe wurden nun die Tiere wesentlich geringeren Dosen ausgesetzt, um festzustellen, wo ungefähr die untere Grenze der schädigenden Wirkung der Grenzstrahlen liegt.

Die Anordnung der Versuche war die gleiche wie früher. Als Versuchstiere dienten junge Ratten, deren Alter bei Versuchsbeginn teils 3 Wochen, teils 5 Tage betrug. Von jedem Tiere wurde nur das rechte Hinterbein der Bestrahlung ausgesetzt, das ganze übrige Tier wurde sorgfältig mit strahlenundurchlässigem Bleigummi abgedeckt, so daß einerseits das normal wachsende linke Bein ein Maßstab für die Verkürzung des rechten sein konnte, andererseits Wachstumsstörung auf endokriner Basis, etwa infolge von Strahlenwirkung auf die Keimdrüsen, sicher vermieden wurde. Die Lebensbedingungen der Tiere waren normal: heller trockener Stall und gutes vitaminhaltiges Futter, so daß auch Rachitis vermieden wurde.

Zur Bestrahlung diente der Dermix-Apparat der Firma *Koch* und *Stertzel* und eine Weichstrahlröhre von *C. H. F. Müller*. Der Abstand Fenster—Haut betrug 2 cm, die Spannung 10,7 kV (max), teils 9,6 KV

(max), die Stromstärke 10 mA, die Halbwertschicht 0,27 mm Zellon. Als Dosimeter diente das *Küstner*sche Eichstandgerät mit Kurzkammer. Bestrahlung eines Feldes genügte. Nach Möglichkeit wurde der Strahlenkegel auf Femur- und Tibiaepiphysenlinien, also die Stellen des stärksten Wachstums, gerichtet.

1. Tiere im Alter von 3 Wochen. In folgender Weise wurden die Dosen auf die einzelnen Tiere verteilt:

Tabelle 1.

Nach Wochen	Nr. 1 u. 2	Nr. 3 u. 4	Nr. 5 u. 6	Nr. 7 u. 8	Nr. 9 u. 10	Nr. 11 u. 12	Nr. 13 u. 14
0	900	800	700	600	500	500	500
1	—	—	—	—	—	500	500
2	900	800	700	600	500	500	500
3	—	—	—	—	—	500	500
4	900	800	700	600	500	500	—
5	—	—	—	—	—	500	—
6	800	800	700	600	500	—	—
r-Grenzstrahlen	3500	3200	2800	2400	2000	3000	2000
	10,7 kV max.					9,6 kV max.	

Vor den Bestrahlungen wurde von jedem Tiere eine Röntgenaufnahme gemacht, um sicher zu sein, daß etwaige Verkürzungen nicht schon vorher bestanden haben. Dann wurden die Tiere, wie aus der Tab. 1 ersichtlich ist, in Pausen von 14 bzw. 8 Tagen der Bestrahlung ausgesetzt.

14 Wochen nach der ersten Bestrahlung wurden Röntgenaufnahmen gemacht, auf denen genaue Messung schon bei einigen Tieren geringe Verkürzung ergibt. Weitere Aufnahmen 5 Wochen später bestätigen den ersten Befund.

Es wurden ausgemessen:

Am Femur Abstand zwischen
1. Troch. maj. — Epicond. lat.,
2. Troch. min. — Epicond. med.,
3. Caput. fem. — Fossa intercond.

An der Tibia Abstand zwischen
4. Cond. lat. — Incis. fibul.,
5. Cond. med. — Mall. int.,
6. oberer und unterer lateraler Epiphysenlinie,
7. oberer und unterer medialer Epiphysenlinie.

Die Ergebnisse 27 Wochen nach der ersten Bestrahlung, nachdem die Tiere 30 Wochen alt und ausgewachsen waren, sind folgende:

Tabelle 2.

Ratte Nr.	Verabfolgte Dosis r	Abstände in mm													
		1		2		3		4		5		6		7	
		r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.
1	3500	**26**$^1/_3$	27	**19**$^1/_3$	20$^1/_3$	**25**$^1/_2$	26$^1/_3$	**30**	30$^1/_3$	**29**$^1/_2$	30	**28**$^1/_2$	29$^1/_3$	**28**	28
2	3500	**24**$^1/_3$	25$^1/_3$	**17**	19	**22**$^1/_3$	23$^2/_3$	**29**$^2/_3$	30	**29**$^1/_3$	29$^2/_3$	**26**$^1/_2$	27	26$^2/_3$	26
3	3200	**23**	24	**15**$^2/_3$	18$^1/_3$	**21**$^1/_3$	23	28$^1/_2$	28$^1/_2$	29	29	**26**	26$^2/_3$	26$^1/_2$	26
4	3200	23	23	17	17	22	22	28	28	27$^1/_2$	27$^1/_2$	25	25	25	2
5	2800	23	23	16$^1/_2$	16$^1/_2$	23	23	31	31	31	31	27$^1/_2$	27$^1/_2$	27$^1/_2$	27
6	2800	25$^1/_3$	**24**$^1/_2$	18	18	24	24	32	32	31	31	27$^2/_3$	27$^2/_3$	28	2
7	2400	†	nach 14 Wochen war keine Verkürzung nachweisbar												
8	2400	**22**	22$^1/_2$	**15**	16	**20**	21	31	31	29$^2/_3$	29$^2/_3$	27	27	27	2
9	2000	23	23	**15**$^1/_2$	16$^1/_2$	**20**$^1/_2$	21$^1/_2$	30	30	30	30	26	26	27	2
10	2000	24	24	16$^1/_2$	16$^1/_2$	22$^1/_2$	22$^1/_2$	33	33	31	31	28	28	28	2
11	3000	25	25	18	18	23	23	31$^1/_2$	31$^1/_2$	30	30	27$^1/_2$	27$^1/_2$	27$^1/_2$	27
12	3000	28$^1/_2$	28$^1/_2$	21	21	27	27	**31**	32	31$^2/_3$	31$^2/_3$	29$^1/_3$	29$^1/_3$	29$^1/_3$	29
13	2000	**24**	25$^1/_3$	**16**	17$^1/_2$	**22**	24	31$^1/_2$	31$^1/_2$	31$^1/_2$	31$^1/_2$	27	27	28	2
14	2000	†	nach 14 Wochen war keine Verkürzung nachweisbar												

Da die Vermutung nahe liegt, daß der Schaden um so intensiver wirkt, je jünger die Tiere sind, wurde ein weiterer Wurf Ratten schon im Alter von nur 5 Tagen der Bestrahlung ausgesetzt. Die Dosierung war in diesen Fällen folgende:

Tabelle 3.

Nach Wochen	Nr. 1, 2, 3	Nr. 4, 5, 6	Nr. 7, 8, 9
0	500	500	500
1	500	500	500
2	500	1000	1000
3	500	500	1000
4	500	500	1000
r-Grenzstrahlen	2500	3000	4000

Wie aus der Tabelle ersichtlich, wurden die Bestrahlungen in Pausen von nur je einer Woche vorgenommen, so daß die Tiere im Alter von 5 Wochen schon die Gesamtdosis von 2500, 3000 bzw. 4000 r erhalten hatten. Trotzdem traten Verkürzungen nicht eher sichtbar auf als bei den älteren Tieren.

Die Messung am Ende der Beobachtungszeit ergab folgende Resultate:

Tabelle 4.

Ratte Nr.	Gesamtdosis r	Abstände in mm													
		1		2		3		4		5		6		7	
		r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.
1	2500	**27**	$28^1/_2$	21	21	$27^1/_3$	$27^1/_3$	31	31	31	31	28	28	$28^1/_2$	$28^1/_2$
2	2500	28	28	$18^1/_2$	$18^1/_2$	$\mathbf{26}^1/_2$	$27^1/_3$	$\mathbf{37}^1/_3$	38	**36**	$36^1/_3$	$32^2/_3$	$32^2/_3$	$\mathbf{34}^1/_3$	$34^2/_3$
3	2500[1]	**20**	$20^1/_3$	$15^1/_3$	$15^1/_3$	19	19	$\mathbf{22}^1/_2$	$23^1/_2$	$23^1/_2$	$23^1/_2$	$\mathbf{20}^1/_2$	$21^1/_2$	21	21
4	3000	$24^2/_3$	$24^2/_3$	$17^1/_2$	$17^1/_2$	**23**	$23^1/_2$	**32**	$32^1/_2$	31	31	28	28	**28**	$28^1/_2$
5	3000[2]	27	27	$20^1/_2$	$20^1/_2$	25	25	29	29	$29^1/_3$	$29^1/_3$	$26^1/_2$	$26^1/_2$	27	27
6	3000	$\mathbf{28}^2/_3$	$29^1/_3$	22	22	**27**	$27^1/_3$	$\mathbf{30}^1/_2$	$31^1/_3$	$\mathbf{33}^1/_2$	$33^2/_3$	29	29	29	29
7	4000	$\mathbf{25}^1/_3$	$27^1/_2$	$\mathbf{19}^1/_2$	$21^2/_3$	$\mathbf{25}^1/_2$	27	**33**	34	$32^1/_2$	$32^1/_2$	**29**	$29^1/_2$	30	30
8	4000	**27**	28	**20**	$20^1/_3$	**27**	28	$\mathbf{35}^1/_3$	$35^2/_3$	**33**	$33^1/_2$	31	31	**30**	$30^1/_3$
9	4000	**27**	$27^1/_2$	$\mathbf{19}^1/_2$	20	**25**	$25^2/_3$	**33**	34	**33**	$33^1/_2$	**29**	$29^1/_2$	30	30

[1] † Ergebnisse nach 6 Wochen. — [2] † Nach 11 Wochen.

Überblickt man die vorstehenden Messungsergebnisse, so läßt sich daraus ersehen:

1. Eine Bestätigung früherer Untersuchungen, daß die Grenzstrahlen für junge wachsende Ratten nicht absolut unschädlich sind, sondern in hoher Dosierung das Knochenwachstum hemmen.

2. Geht aus der Tab. 2 hervor, daß die schädliche Wirkung zwar schon bei einer Gesamtdosis von 2000 r in einigen Knochenmaßen nachweisbar ist, *sichere* Verkürzung bei *allen* Tieren kann aber erst bei einer Gesamtdosis von 3200—3500 r angenommen werden.

3. Aus Tab. 4 ergibt sich, daß Bestrahlung in sehr jungem Alter anscheinend keine größeren Verkürzungen zur Folge hat als bei etwas älteren Tieren.

4. War auch bei diesen Versuchen fast an allen Tieren temporäre Epilation nachweisbar, und zwar besonders stark an den mit nur einwöchigen Pausen bestrahlten Tieren.

Ehe man hieraus Folgerungen für die Höchstdosis in der praktischen Grenzstrahlenbehandlung beim Kinde zieht, muß man sich vergegenwärtigen, inwieweit auch durch Röntgenstrahlen von normaler Härte Wachstumsschädigungen möglich sind: Aus den Versuchen von *Hoffmann* wissen wir, daß nach Röntgenbestrahlungen bei jungen Tieren eine wachstumshemmende Wirkung auf die Knochen schon mit 25 bis 30% der HED., das sind rund 170 r, erzielt wird. Auch wenn man berücksichtigt, daß die therapeutische Dosis bei Grenzstrahlen höher gewählt wird als bei Röntgenstrahlen normaler Härte, so geht doch aus diesen Untersuchungen, wenn wir sie den mit Röntgenstrahlen vorgenommenen vergleichen, eindeutig hervor, daß die Gefahr einer Wachs-

tumsschädigung bei der Röntgentherapie bedeutend größer ist als bei Grenzstrahlbehandlung. Immerhin kann man nach dem Dargelegten die Grenzstrahlen heute nicht mehr als völlig harmlos für den wachsenden Organismus bezeichnen. Man muß also bei der Grenzstrahlbehandlung in der Kinderheilkunde unbedingt sachgemäß vorgehen und besonders vorsichtig bei Bestrahlungen an den Knochenwachstumszonen sein.

Literaturverzeichnis.

Bucky, Grenzstrahltherapie. Leipzig 1928. — *Hoffmann*, zit. nach *Birk* u. *Schall*, Behandlung der Kinderkrankheiten mit U.V. und Röntgenstrahlen. 2. Aufl. S. 79. — *Jochims* u. *Kolrep*, Dtsch. med. Wschr. **1932**, Nr 27. — *Kolrep*, Z. Kinderheilk. **53**, 121 (1932).

Kiel, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Halle [Direktor: Prof. Dr. *F. Goebel*] und dem Hygienischen Institut [Direktor: Professor Dr. *P. Schmidt*].)

Untersuchungen zur Frage der Immunität bei Keuchhusten.

(Zugleich ein Beitrag zur Vaccinebehandlung.)

Von

A. Kairies und **Sigrid Goetze.**

(*Eingegangen am 4. September 1933.*)

Die Komplementsbindungsreaktion wurde 1906 zuerst von *Bordet* und *Gengou*[1] auf den von ihnen selbst entdeckten Keuchhustenbacillus angewandt. Es wurden Seren Keuchhustenkranker geprüft und eine positive Komplementbindung gegenüber dem Bordet-Gengou-Bacillus gefunden. 1907 wurden diese Ergebnisse von ihnen[2] bestätigt, und seitdem beschäftigte sich eine große Zahl anderer Forscher mit dieser Frage, (*Arnheim*[3], *Finizio*[4], *Bächer* und *Menschikoff*[5], *Shiga*, *Imai* und *Eguchi*[6], *Netter* und *Weil*[7], *Renaux*[8], *Giese*[9] u. a. m.) Besonders eingehend waren die Forschungen am Statens Serum-Institut Kopenhagen unter *Madsen*[10], dem infolge der großen Faroer-Epidemie 1924—1925 ein reiches Material zur Verfügung stand. Es zeigte sich, daß die Komplementbindungsreaktion mit dem Bordet-Gengou-Bacillus in einem hohen Prozentsatz positiv ausfiel. In der 5. bis 7. Woche der Krankheit geprüft, war sie sogar in 100% der Untersuchungen positiv. In der 1. Krankheitswoche traten noch keine Komplementbindungen auf. Diese Feststellung deckt sich mit der früher von *Netter* und *Weil* gemachten Beobachtung, nach der die Komplementbindung erst von der 2. Woche ab positiv wird. In allerneuester Zeit wurde wieder ein größeres Material von 88 Patienten von *W. Keller*, *A. Klopstock* und *E. Klopstock*[11] untersucht mit dem Ergebnis, daß 70% mindestens in einer Untersuchung positiv, 10% zweifelhaft und 20% negativ ausfielen. *Die negative Reaktion war besonders häufig bei Säuglingen*, so daß einmal eine geringere Fähigkeit der Säuglinge, Antikörper zu bilden, angenommen, andererseits aber die Möglichkeit betont wurde, daß bei mehrfacher Untersuchung die Reaktion dennoch zu irgendeinem Zeitpunkt positiv geworden wäre.

All diese Untersuchungen gestatteten, den positiven Ausfall der Komplementbindungsreaktion mit dem Bordet-Gengou-Bacillus als ein Charakteristikum der Keuchhustenerkrankung anzusehen. Mit dadurch

wurde die Ansicht gestärkt, daß der Bordet-Gengou-Bacillus der Erreger der Keuchhustenerkrankung sei. Sehr früh begann man, diese Erkenntnisse dann für die Therapie auszuwerten. Schon 1907 wurde von *Bordet* und *Gengou* die Immunisierung am Pferd vorgenommen zur Gewinnung von Immunserum, aber es stellte sich heraus, daß die antitoxische Wirkung des Serums nicht groß genug war, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Da die Serumtherapie im Stich ließ, wandte man sich der aktiven Immunisierung des Menschen zu. Gerade in der neuesten Zeit sind eine Unzahl von Arbeiten über die Vaccinetherapie mit abgetöteten Bordet-Gengou-Bacillen erschienen. Einige Forscher bestreiten jeglichen Erfolg, der der Vaccination als solcher zuzuschreiben wäre, (*Bayer*[12], *Wieland*[13], *Sauer* und *Hambrecht*[14], *Grüneberg*[15], *Weichsel*[16], *Westendorff*[17] u. a. m.). Ihnen gegenüber wird sie von anderen als erfolgreich angesehen. Aus den oft sich widersprechenden Meinungen lassen sich aber doch immer wiederkehrende Beobachtungen herausheben. Meistens wird betont, *daß der Erfolg der Vaccination während der Incubationszeit am größten ist*, wenn auch die vollständige Verhütung einer Erkrankung selten beobachtet wurde, daß aber auch im katarrhalischen Stadium bis zum Beginn der typischen Anfälle Heilwirkungen mit der Vaccination erzielt werden; später angewandt soll sie keinen Zweck mehr haben. *Rietschel*[18], *Mielke*, *Mouro Gioseffi* und *S. Wolff*[19], *Ihm* und *Kruse*[20], *Schmitz*[21], *Mommsen*[22], *Weis*[23], *Fiano*[24], *Madsen*, *Hoffmann*[25], *Kyriazidés*[26], *Stransky*[27] und *Steindler*[28] u. a. m. vertreten diesen Standpunkt. Einige Beobachtungen beziehen sich auf das Alter der Patienten. So wird von vielen Forschern ein günstiger Einfluß auf Säuglinge im Gegensatz zu älteren Kindern verneint (*Bernuth*[29], *Wildtgrube*[30], *Gentsch*[31], *Abraham*[32] u. a. m.). Dieser Meinung stehen aber wieder andere Autoren gegenüber, die auch bei Säuglingen Erfolge sahen (*Schmitz*, *Ihm* und *Kruse*, *Steindler*, *Ungar*[33] u. a.).

Wegen der Unstimmigkeiten der klinischen Beobachtungen suchten wir auf experimentellem Wege die Lösung folgender Fragen. Vermag die aktive Immunisierung den kindlichen Organismus zu einer Antikörperbildung anzuregen? Wie verläuft die Antikörperbildung, verglichen mit der bei der Keuchhustenkrankheit auftretenden, und wie weit ergeben sich aus den Befunden Richtlinien für eine Vaccinetherapie?

Schon von *Bordet* und *Gengou* wurde die Komplementbindungsmethode als die sichere und feinere vor der Agglutination hervorgehoben, und so sollte sie auch hier zum Nachweis der Antikörperbildung verwandt werden.

Es interessierte, abgesehen von der Frage, ob überhaupt und in welchem Grade Immunität erreicht wird, noch die andere *über das Wesen der komplementbindenden Antikörper hinsichtlich ihrer Spezifität.* Teil-

weise wurde diese Frage schon von *Odeira*[34], *Shiga*, *Imai* und *Eguchi* und in neuester Zeit von *W. Keller*, *A. Klopstock* und *E. Klopstock* berührt. So sollten einige Untersuchungen über die Spezifität der Komplementbindungsreaktion mit dem Bordet-Gengou-Bacillus angeschlossen werden.

Technik.

Als Vorlage für die Technik der Komplementbindung mit Bordet-Gengou-Bacillen wurde teils die Methode von *I. Jakobsen* und *A. H. Meyer*[35] benutzt, teils wurde sie der am Hygienischen Institut der Universität Halle a. Saale bestehenden Vorschrift für die WaR. angeglichen.

Antigen: Es standen 8 Stämme Bordet-Gengou-Bacillen zur Verfügung. 5 Stämme „Kopenhagen 1111, 1118, 1158, 1069 und 1093" wurden uns vom Statens Serum-Institut Kopenhagen und 2 Stämme „Bordet-Gengou" und „Kopenhagen" von der I. G. Farben, Leverkusen freundlichst überlassen. Ein Stamm „H" war hier gezüchtet worden. Die 8 Stämme wurden auf Menschen- oder Pferdeblutagar weiter verimpft. Die 48stündigen Kulturen wurden trocken abgeschabt und mit etwa 8 ccm 0,5proz. Phenolkochsalzlösung versetzt, sodann im Erlenmeyerkolben, dessen Boden mit Glasperlen bedeckt war, aufgehoben. Vor Gebrauch wurde die Vaccine geschüttelt, bis sie homogen war. Die für den Versuch verwandte Antigenverdünnung wurde nicht nach physikalischen Gesichtspunkten durch Vergleich der Dichte oder durch indirekte Zahlung bestimmt, sondern es schien uns folgender Weg die größte Gewähr zur Vermeidung von Fehlern zu bieten: In einem Vorversuch wurde eine fortlaufende Reihe Antigenverdünnungen hergestellt und auf ihre Eigenhemmung untersucht. Die erste völlig hämolytische Antigenverdünnung bildete dann, nochmals auf die Hälfte verdünnt, die „Stammlösung" für den Versuch. Sie wurde jedesmal für eine Versuchsreihe in der benötigten Menge hergestellt. Diese Methode erwies sich deshalb als zweckmäßig, weil das Antigen im Laufe der Zeit an Stärke nachließ, und dann, in der „Stammlösung" aufbewahrt, jedesmal unbrauchbar geworden wäre. Es wurde darum auch durch fortlaufende Kontrollen immer von neuem die erste hämolytische Dosis bestimmt und die „Stammlösung" danach eingestellt. Das „*Komplement*", frisches Meerschweinchenserum, wurde 8proz. verwandt. Das „*hämolytische System*" bestand aus 5proz. Aufschwemmung von Hammelblutkörperchen als Antigen und Serum vom vorbehandelten Kaninchen als Amboceptor, das gegen das Komplement austitriert und im Hauptversuch in 4facher Titerdosis verwandt wurde. Das zu untersuchende *Serum* wurde inaktiviert.

Die Versuchsanordnung war dann folgende: Vier verschiedene Serumverdünnungen 0,2, 0,1, 0,05 und 0,02 wurden hergestellt, sie sind in der Ordinate eingetragen.

		1	2	3	4
Serumverdünnungen	0,2	+	+	+	+ A
	0,1	+	+	+	+ B
	0,05	+	+	+	+ C
	0,02	+	+	+	+ D
		8+2	4+6	2+8	1+9

Antigenverdünnungen

Je 0,25 ccm der Verdünnung 0,2 wurden in die 4 Röhrchen der Reihe A getan, je 0,25 ccm der Verdünnung 0,1 in die 4 Röhrchen der Reihe B usw. Aus der „Stammlösung" des Antigens wurden 4 verschiedene Verdünnungen hergestellt,

0,8 ccm Antigen + 0,2 ccm physiologische Kochsalzlösung, 0,4 ccm Antigen + 0,6 ccm Kochsalzlösung, 0,2 ccm Antigen + 0,8 ccm Kochsalzlösung, 0,1 ccm Antigen + 0,9 ccm Kochsalzlösung. Von der Verdünnung 0,8 + 0,2 wurden je 0,25 ccm in die 4 Röhrchen der Reihe 1 gefüllt, von der Verdünnung 0,4 + 0,6 je 0,25 ccm in die Reihe 2 usw., so daß in Reihe 1, 2, 3 oder 4 gleiche Antigenverdünnungen, aber absteigende Serumverdünnungen waren, in den Reihen A, B, C oder D gleiche Serumverdünnungen, aber absteigende Antigenverdünnungen. Diese Versuchsanordnung gibt die Möglichkeit einer Abstufung der Reaktion durch gleichzeitige Prüfung sowohl des Serums als auch des Antigens in verschiedenen Verdünnungen. Jedem Versuch wurde eine Serum- und Antigenkontrolle je in einfacher und doppelter Dosis beigefügt.

Die *Beurteilung* wurde analog der Methode bei der WaR. vorgenommen. Es wurde unterschieden: positiv, zweifelhaft und negativ; positiv konnte durch den Zusatz von stark oder schwach noch differenziert werden. Als zweifelhaft galt die Reaktion, bei der in 2 Serumverdünnungen 0,2 und 0,1 eine Komplementbindung von höchstens „zwei Kreuzen" waren.

Untersuchung keuchhustenkranker Kinder.

Zur Untersuchung kamen 14 an Keuchhusten erkrankte Kinder. 5 davon waren unter einem Jahr alt; 9 waren im Alter von 1 Jahr oder darüber. 6 Kinder waren vacciniert worden, 8 hatten keine Vaccination erhalten.

Tab. 1 und 2 lehren einmal, daß im Verlauf der *Erkrankung* bei jedem der 14 Kinder eine Komplementbindung gegenüber dem Bordet-Gengou-Bacillus auftrat, auch bei 5 Kindern, die jünger als 1 Jahr waren. Ein Kind zeigte dauernd eine zweifelhafte Reaktion; dieses Kind war noch nicht 1 Jahr alt. Vor 2 Wochen wurden in der Regel keine positiven Bindungen beobachtet. Die hier am frühesten auftretende Reaktion konnte schon 8 Tage nach dem Beginn der typischen Anfälle nachgewiesen werden. Es handelte sich jedoch um ein 6jähriges Mädchen, das der Anamnese nach schon vor 4 Jahren einmal Keuchhusten gehabt haben sollte. *Das Früherauftreten der Komplementbindung könnte danach als anamnestische Reaktion gedeutet werden.* Nach 3—4 Wochen pflegt die Komplementbindung sehr stark zu sein, in einigen Fällen jedoch erreicht sie ihr Maximum erst zwischen dem 1. und 2. Monat. In der Zeit von der 5. bis 7. Woche fanden auch *I. Jakobsen* und *A. H. Meyer* ein ausnahmsloses Auftreten der Reaktion. Das Abklingen der Reaktion konnte nur bei einem Säugling beobachtet werden, bei dem die Komplementbindung bereits 2 Wochen nach dem Krankheitsablauf negativ wurde.

Außerdem prüften wir noch 4 Kinder und eine Schwester, die der Anamnese nach einen Keuchhusten überstanden hatten. Ein Kind hatte ihn erst vor 9 Monaten durchgemacht, es reagierte negativ. Von 3 Kindern, die vor 3 Jahren Keuchhusten gehabt hatten, reagierte 1 Kind negativ, die beiden anderen sowie die Schwester, bei der die Erkrankung etwa 18—20 Jahre zurücklag, reagierten nur zweifelhaft.

Tabelle 1. Vaccinierte an Keuchhusten erkrankte Kinder.

Nr.	Alter	Tag der 1. Vaccination bezogen auf den 1. Tag des konvulsiven Stadiums	Tag der 1. Blutentnahme bezogen auf den 1. Tag des konvulsiven Stadiums	Komplementbindung	Tag der 2. Blutentnahme	Komplementbindung	Tag der 3. Blutentnahme	Komplementbindung
1	$4^1/_2$ Monate	18 Tage vor	3 Tage vor	negativ	5 Tage nach	negativ	$1^2/_3$ Monat	stark positiv
2	$7^3/_4$ „	3 „ „	13 Tage nach	„	21 „ „	zweifelhaft	2 Mon. 5 Tg.	„ „
3	$11^1/_2$ „	3 „ „	13 „ „	zweifelhaft	21 „ „	stark positiv	—	—
4	1 Jahr	7 „ „	9 „ „	„	15 „ „	zweifelhaft	2 Monate	positiv
5	1 Jahr 3 Woch.	3 „ „	13 „ „	schwach positiv	21 „ „	stark positiv	1 Mon. 3 Tg.	stark positiv
6	1 Jahr 4 Monate	13 „ „	1 Mon. 20 Tg. nach	stark posisiv	—	—	—	—

Tabelle 2. Nicht vaccinierte an Keuchhusten erkrankte Kinder.

1	5 Monate	keine Vaccination	nach Abklingen der Erkrankung	schwach positiv	14 Tage später	negativ	—	—
2	$8^1/_2$ Monate	desgl.	27 Tage nach	zweifelhaft	1 Mon. 5 Tg. nach	zweifelhaft	$2^3/_4$ Monate	zweifelhaft
3	1 Jahr	„	1 Monat 10 Tage nach	stark positiv	—	—	—	—
4	1 Jahr 1 Monat	„	desgl.	„ „	—	—	—	—
5	1 Jahr 2 Monate	„	„	„ „	—	—	—	—
6	1 Jahr $3^1/_2$ Mon.	„	3 Wochen nach	„ „	—	—	—	—
7	$2^1/_4$ Jahre	„	1 Monat nach	schwach positiv	1 Monat 9 Tage	stark positiv	—	—
8	6 Jahre	„	8 Tage nach	stark positiv	—	—	—	—

Vor = vor dem 1. Tag des konvulsiven Stadiums; nach = nach dem 1. Tag des konvulsiven Stadiums.

Eine Diagnose für einen früher durchgemachten Keuchhusten wäre aus dem serologischen Befund nicht möglich gewesen.

Untersuchung gesunder vaccinierter Kinder.

Den 14 keuchhustenkranken Kindern können hier 14 vaccinierte gesunde Kinder gegenüber gestellt werden*. Sie hatten alle der Anamnese nach keinen Keuchhusten gehabt. Vor der Vaccination wurde jedes Kind auf Eigenhemmung und Komplementbindung mit Bordet-Gengou-Bacillen geprüft. Nur wenn sich auch nicht die geringste Spur einer Hemmung mit Keuchhustenbacillen zeigte, wurde das Kind vacciniert. Zur Vaccination wurde die I. G. Farben-Vaccine benutzt, und nach Vorschrift in Abständen von 2 Tagen wurden 4000 Millionen, 6000 Millionen und 8000 Millionen Keime injiziert. Nur bei stärkerer Fieberreaktion wurde der Abstand zwischen den einzelnen Injektionen um 1—2 Tage verlängert.

Tab. 3. Auffallend ist bei diesem Befund, daß im Gegensatz zu 10 Kindern über einem Jahr bei 4 Säuglingen keine Komplementreaktion auftrat in der Zeit, in der mit großer Regelmäßigkeit die anderen Kinder positiv oder sogar stark positiv reagierten.

Tabelle 3.
Komplementbindungsreaktion nach Vaccination gesunder Kinder.

Nr.	Alter	Zeit der Blutentnahme nach der 1. Injektion von Bordet-Gengou-Bacillen in Tagen							
		4—7	8—12	13—16	17—20	21—25	26—30	31—35	36—40
1	9 Monate . .	—	—	—	negativ	—	—	—	—
2	$9^1/_2$ „ . .	—	—	negativ	—	—	—	—	—
3	10 „ . .	—	—	„	—	—	—	—	—
4	$10^1/_2$ „ . .	—	—	—	negativ	—	—	—	—
5	1 Jahr 3 Mon.	—	st. pos.	—	—	stark pos.	positiv	—	—
6	1 „ 4 „	—	negativ	—	stark pos.	positiv	—	—	—
7	2 „ 3 „	neg.	st. pos.	—	schw. pos.	—	—	—	—
8	2 „ 5 „	„	st. pos.	—	stark pos.	—	—	—	—
9	2 „ 11 „	„	st. pos.	—	positiv	—	—	—	—
10	3 Jahre . . .	—	—	st. pos.	—	—	—	schw. pos.	—
11	5 „ . . .	—	st. pos.	—	positiv	—	—	negativ	—
12	5 „ . . .	—	st. pos.	—	stark pos.	—	—	„	—
13	5 „ . . .	—	—	st. pos.	—	—	positiv	„	—
14	5 „ . . .	—	—	st. pos.	—	—	„	„	—

Die Hauptzüge der Komplementbindungsreaktion lassen sich da, wo sie positiv ausfiel, folgendermaßen charakterisieren: die Reaktion wird nach Vaccinierung zeitlich eher positiv als bei spontaner Erkran-

* Die Antikörperbildung nach Vaccination wurde zuerst von *Kristensen* und *A. Larsen*[36] beschrieben.

kung. Sie erreicht ihren Höhepunkt zwischen dem 15. und 25. Tag nach der ersten Einspritzung, um dann schnell wieder abzuklingen. Bei 4 Kindern war sie nachweislich schon nach 5 Wochen wieder verschwunden, während bei erkrankten Kindern der Gipfel der Reaktion durchschnittlich erst in der 4. bis 6. Woche nach Beginn der typischen Anfälle liegt. *Die Komplementbindung nach Vaccination tritt also schneller auf, bleibt aber nicht so lange bestehen wie die durch eine Keuchhustenerkrankung hervorgerufene. Auch vermag die Vaccination bei Säuglingen im Gegensatz zur Erkrankung, in dem hier vorliegenden Material keine Bildung komplementbindender Antikörper hervorzurufen.*

Interessant ist nun noch ein Vergleich der Komplementbindung bei vaccinierten Kranken und gesunden Kindern. Wenn man berücksichtigt, daß das Maximum der Komplementbindung nach Vaccination zwischen dem 10. und 20. Tag liegt, so müßte man bei den erkrankten Kindern in dieser Zeit eine auf die Vaccination zurückzuführende besonders starke Komplementbindung erwarten. Bei den 3 kranken Kindern unter 1 Jahr war sie vom 15. bis 20. Tag nach der ersten Vaccination 2mal negativ und 1mal zweifelhaft. Bei 2 Kindern von 1 Jahr und 1 Jahr 3 Wochen war sie nach 16 Tagen zweifelhaft und schwach positiv. Später, zum Maximum der Komplementbindung durch die Keuchhustenerkrankung hin, also in der 4. bis 6. Woche vom Beginn des konvulsiven Stadiums an gerechnet, reagierten die Seren aller 5 Kinder positiv. Die positiven Reaktionen in der 3. Woche können nach den Erörterungen zu Tab. 1 und 2 zu der Komplementbindungsreaktion, die durch die spontane Erkrankung hervorgerufen wurde, gerechnet werden. Sie geben also keinen sicheren Beweis mehr für eine Antikörperbildung durch die Vaccination. Auch dieser Vergleich zeigt, daß eine zuverlässige Wirkung der Vaccination bei Kindern unter 1 Jahr nicht zu erwarten ist. Er bestätigt den Befund, daß 4 gesunde Säuglinge nach Vaccination keine Komplementbindung zeigten.

Aussichten der Vaccination.

Man muß sich darüber klar sein, daß die Komplementbindung nur bis zu einem gewissen Grade wirkliche Immunisierungsprozesse anzeigt. Was jenseits der physikalisch-chemischen Vorgänge, die wir beobachten können, im lebenden Organismus geschieht, läßt sich auch nicht annähernd dabei bestimmen. Nur mit großem Vorbehalt läßt sich folgendes sagen:

a) *Für Kinder über 1 Jahr.* Wenn man durchschnittlich für das Auftreten der Komplementbindung die 3. Krankheitswoche vom Beginn des konvulsiven Stadiums an rechnet, und wenn man weiterhin berücksichtigt, daß die Antikörperbildung nach Vaccination 10—12 Tage

in Anspruch nimmt, so ergibt sich, daß eine prophylaktische Vaccinierung etwa bis zur 1. Woche des konvulsiven Stadiums Zweck hat. Der günstigste Zeitpunkt für die Prophylaxe würde der sein, an dem das Maximum der Antikörperbildung durch die Vaccination mit dem Beginn des katarrhalischen Stadiums zusammen fiele. Es dürfte praktisch nahezu unmöglich sein, den richtigen Zeitpunkt zu treffen. Da andererseits der Antikörpernachweis in kurzer Zeit negativ werden kann, *so ist die Wirkung der Vaccination in den üblichen Dosen überhaupt nicht sehr hoch zu veranschlagen.* In Ermanglung eines brauchbaren Maßstabes für den wirklichen Immunisierungseffekt kann überhaupt nicht bestimmt werden, ob die Antikörperausbildung ausreicht, um eine vollkommene Immunisierung herbeizuführen.

b) Für Kinder im ersten Lebensjahr. Bei ihnen liegen die Verhältnisse noch ungünstiger, da eine Antikörperbildung überhaupt ausbleiben kann. Die untersuchten Kinder vermochten auf eine Vaccination nicht mit einer Antikörperbildung zu reagieren. Dieses grundsätzlich verschiedene Verhalten der Säuglinge ist wohl auf die Erfahrungstatsache zurückzuführen, daß Säuglinge eben überhaupt in der Fähigkeit, Antikörper zu bilden, beschränkt sind. Man wird also bei einer Vaccination mit Bordet-Gengou-Bacillen, sei sie prophylaktisch, sei sie therapeutisch, keine Wirkung erwarten können trotz der sehr hohen Keimzahl der hier angewandten I. G. Farben-Vaccine. Die Säuglinge wurden mit denselben Dosen von 4000, 6000 und 8000 Millionen Keimen vacciniert wie die Kinder über 1 Jahr. Wenn aber die Vaccination da beim Säugling versagt, wo ihre Hauptwirkung überhaupt zu suchen ist, nämlich in der Anregung der Antikörperbildung, so kann man von einer Vaccination der Kinder im Säuglingsalter überhaupt nicht viel erhoffen. Auch ist gerade wegen der geringen Abwehrkräfte in diesem Alter davon abzuraten, durch noch höhere Keimzahlen, als sie bisher verwandt wurden, eine Antikörperbildung erzwingen zu wollen. Durch die plötzliche Überschwemmung des Organismus mit einer großen Toxinmenge könnte der Säugling leicht unausgleichbare Schäden erleiden, ehe überhaupt eine genügende Menge Antikörper erzeugt wird. Ebenso ist vielleicht die Vaccination überall da nicht unbedenklich, wo das Kind allergische Erscheinungen aufweist, wie z. B. bei Asthma, exsudativer Diathese, oder wo die Abwehrkräfte durch Schädigungen irgendwelcher Art darniederliegen oder an irgendeiner Stelle des Organismus ein bakterieller Infekt spielt, der durch die Vaccination in ungünstiger Weise beeinflußt werden könnte. Für Spasmophilie, exsudative Diathese und Asthma sind solche Fälle ungünstiger Wirkung beschrieben worden, die auf die Vaccination mit Bordet-Gengou-Bacillen zurückgeführt werden; siehe *Mommsen* sowie *Schwarzenberg* und *Lobeck*[37].

Wie oben erwähnt, wird in vielen Arbeiten die gute Wirkung einer frühzeitigen Vaccinetherapie dem fast völligen Versagen einer Vaccination im späteren, konvulsiven Stadium gegenübergestellt. Daß man aus dem serologischen Befund nicht auf die Stärke der Immunisation schließen kann, wurde schon betont, auch daß der günstige Zeitpunkt für eine Prophylaxe wegen der Verschiedenheit der Inkubation schwer zu bestimmen ist.

Schließlich wollen wir nicht ganz ausschließen, daß unter Umständen eine Vaccination vielleicht auch bei Säuglingen Erfolg haben könnte, wenn auch die von uns vorgenommenen Stichproben nicht dafür sprechen.

Untersuchungen über die Spezifität der Komplementbindung.

Wiederholt ist die Frage nach Spezifität und Unspezifität von Immunreaktionen von einer großen Reihe Untersuchern bearbeitet worden, siehe dazu z. B. die Ausführungen von *Kolle* und *Prigge*[38], *Sachs*[39], *Weichardt*[40] u. a. m. Bei dem Bordetschen Bacillus sind so oft positive Komplementbindungen beschrieben worden, daß sie direkt als ein Charakteristicum des Keuchhustens betrachtet werden können. Unsere Beobachtungen konnten die Feststellungen der früheren Autoren bestätigen.

Andererseits werden wir, ähnlich den Beobachtungen bei der Wassermannschen Reaktion, *außer spezifischen auch unspezifische Reaktionen erwarten müssen:* dabei wird es vollständig vom Zufall abhängen, wie hoch gerade der Prozentsatz solcher Reaktionen sein wird.

Es ist erstens zu prüfen, ob das Serum anderweitig erkrankter Patienten auch eine positive Komplementbindung mit Bordet-Bacillen gibt. Ferner erhebt sich die Frage, ob neben der Komplementbindung mit dem Bordetschen Bacillus bei Keuchhustenkranken oder vaccinierten auch Reaktionen anderen Antigenen gegenüber auftreten und welcher Art sie sind.

Verhalten des Serums gegen Keuchhustenbacillen bei anderen Erkrankungen.

(s. Tab. 4).

Von 54 geprüften Seren reagierten 49 negativ, 5 positiv. 2 von diesen stammten von Augenkranken, die therapeutisch mit Milch gespritzt worden waren, und 3 davon waren Grippekranken entnommen Von den 2 Augenkranken war der eine 62 Jahre alt, der andere 27 Jahre. Bei keinem von beiden bestand zur Zeit der Blutentnahme eine Keuchhustenerkrankung. Auch über einen vielleicht früher durchgemachten Keuchhusten war nichts Sicheres zu erfahren. Es ist hier wohl anzunehmen, daß die Milchinjektion zu einer Labilisierung des Serums über-

haupt geführt hat, die Reaktion also als unspezifisch anzusehen ist. Bei den 3 Grippekranken war gleichfalls eine frühere Keuchhustenerkrankung nicht festzustellen. Hier besteht die Möglichkeit einer übergreifenden oder anderen *unspezifischen Reaktion*.

Tabelle 4. Seren verschiedenartig Erkrankter geprüft mit Bordet-Gengou-Bacillen.

Zahl	Art der Erkrankung	Zahl der mit Bordet-Gengou-Bacillen positiven Komplementbindung	negativen Komplementbindung
8	Mit Compligon positiv reagierende Gonorrhöekranke	—	8
10	Lueskranke mit positiver WaR.	—	10
2	Nephritis	—	2
1	Endokarditis	—	1
4	Angina	—	4
1	Tuberkulöse Meningitis	—	1
3	Pleuraempyem	—	3
5	Pneumonie	—	5
10	Grippe	3	7
10	Augenverletzung, therapeut. Milchinjekt.	2	8
		5	49
		Gesamtzahl:	54

Jedenfalls konnten diese Untersuchungen zeigen, daß nicht jede Komplementbindung mit dem Bordet-Gengou-Bacillus auf eine bestehende oder eben abgelaufene Keuchhustenerkrankung zu beziehen ist.

Verhalten des Serums Keuchhustenkranker oder -vaccinierter gegen andersartige Antigene.

1. Seren Keuchhustenkranker. Ebenso wichtig wie die Untersuchung der Komplementbindung mit Keuchhustenbacillen während anderer Erkrankungen, ist umgekehrt die Frage, ob das Serum Keuchhustenkranker noch mit andersartigen Antigenen eine Komplementbindungsreaktion ergibt. Es wurden die Seren keuchhustenkranker Kinder mit Compligon, einer Gonokokkenvaccine, Influenza- und Colibacillen geprüft. Sie ergaben mit diesen Antigenen durchweg negative Reaktionen, trotzdem unter den mit Influenza geprüften Seren sich die von 2 Kindern befanden, bei denen Influenzabacillen aus dem Sputum gezüchtet werden konnten. 7 Seren ergaben mit Compligon, 8 Seren mit Influenzabacillen und 4 mit Coliantigen eine negative Komplementbindungsreaktion. Wir haben also bei unserem Material keinen Keuchhustenkranken angetroffen, der mit anderen Antigenen reagierte. Das ist jedoch sicher zufällig, denn ebenso wie gelegentlich Seren anders-

artiger Erkrankungen mit Keuchhusten reagieren (s. das oben beschriebene Verhalten der Patienten mit Milchinjektionen und der Grippekranken gegen Keuchhustenbacillen) müssen auch umgekehrt Reaktionen von Seren Keuchhustenkranker mit anderen Keimen gelegentlich zu finden sein. Wir sahen solche unspezifischen Reaktionen um so öfter bei der im nächsten Abschnitt beschriebenen Vaccination mit B.-G.-Bacillen.

2. Verhalten der Seren bei und nach Vaccination gesunder Kinder mit Bordetschen Bacillen. Bei einer Vaccination sind folgende Möglichkeiten, bezogen auf die Art der Immunisierung, gegeben. 1. können spezifische Immunitätsreaktionen nur gegen das Antigen selbst auftreten; 2. ist eine übergreifende Reaktion auf ähnliche Antigene möglich; 3. kann das Serum ganz unspezifisch mit allen möglichen Antigenen reagieren und 4. kann der Vorgang der Vaccination ehemals spezifische Reaktionen durch einen unspezifischen Reiz auf den Organismus wieder auftreten lassen. Es wurden 10 vaccinierte Kinder einmal mit Influenzabacillen, andererseits mit ganz verschiedenen Antigenen, 3 Wassermann-Antigenen, Colibacillen, Staphylokokken und Compligon untersucht. 5 Kinder, die aus äußeren Gründen vor der Vaccination auf die Reaktion mit anderen Antigenen nicht geprüft werden konnten, reagierten alle mit Colibacillen negativ. 4 von ihnen gaben auch mit Compligon eine negative Reaktion, 14 dagegen vorübergehend eine positive, die bis zur nächsten Blutentnahme wieder verschwand. Dieses Kind nebst 3 anderen reagierte mit Influenzabacillen positiv, 1 Kind dagegen negativ. Unter den positiv mit Pfeiffer-Bacillen reagierenden Kindern war wiederum ein Kind, bei dem die Reaktion bei der darauf folgenden Blutentnahme negativ verlief. *Es wurden also schon bei einigen dieser Fälle vorübergehende unspezifische Bindungen offensichtlich.* Ähnliche Reaktionen werden auch bei fieberhaften Erkrankungen anderer Art und anderen Reaktionen gegenüber des öfteren gesehen, wie es neuerdings z. B. wieder für die Wassermannsche Reaktion bei Masern von *Pockels*[41] beobachtet wurde.

Außer diesen 5 Kindern wurden weitere 5 geprüft, die einer eingehenderen Besprechung wert sind. 4 Seren wurden vor Beginn und nach Durchführung der Vaccination gleichzeitig auf Komplementbindung mit Bordet-Gengou-Bacillen, Influenza-, Colibacillen, Staphylokokken, 3 Wassermann-Antigenen und Compligon untersucht. Wo eine gemeinsame Reaktion gegen Bordet-Gengou-Bacillen und Influenzabacillen auftrat, was bei allen 5 Kindern der Fall war, wurden Absorptionsversuche gemacht, die später beschrieben werden sollen.

Kind I reagierte vor der Vaccination mit allen 6 Antigenen negativ. Nach Vaccination trat eine positive Reaktion gegenüber Keuchhusten- und Influenzabacillen auf, die auch in der 3. und 4. Entnahme

positiv blieb. Die Komplementbindung mit den 4 anderen Antigenen waren auch in einer 2., 3. und 4. Blutentnahme negativ. Wesentlich ist hier, daß im Verlauf der Vaccination eine positive Komplementbindung mit Influenzabacillen auftrat.

Kind II reagierte schon vor der Vaccination positiv mit Influenzabacillen, aber negativ gegen alle 5 anderen Antigene. Die Reaktion gegenüber dem Wassermann-Antigen, Colibacillen, Staphylokokken und Compligon blieb auch bei den nächsten 3 Entnahmen negativ. Bei der 3. Blutentnahme trat zu der positiven Bindung mit Influenza auch eine positive Reaktion mit Keuchhustenbacillen hinzu. Diese beiden Antigene reagierten auch bei der 4. Entnahme positiv.

Kind III und IV zeigten in der Komplementsbindungsreaktion gegen Keuchhusten- und Influenzabacillen dasselbe Bild wie Kind II. Dagegen trat bei Kind III zum erstenmal mit Positivwerden der Reaktion gegenüber dem Bordetschen Bacillus eine positive Bindung mit Colibacillen auf, die auch noch in der 4. Entnahme positiv blieb. Kind IV zeigte sogar eine vorrübergehende positive Komplementbindung *aller 4 Antigenen*, Staphylokokken, Wassermann-Antigene, Compligon und Colibacillen gegenüber in der 3. Blutentnahme. Schon bei der 4. Entnahme war die Reaktion Colibacillen, Staphylokokken und Compligon gegenüber negativ. Die Wassermannsche Reaktion zeigte eine Abschwächung.

Kind V zeigte eine ähnlich starke Reaktion den 4 Antigenen, Wassermann-Antigenen, Staphylokokken, Compligon und Colibacillen gegenüber, zugleich als die Komplementbindung gegen Keuchhusten positiv wurde. Aber schon bei der nächsten Entnahme fielen alle 4 Reaktionen negativ aus. Das Kind reagierte bei der 1. Blutentnahme noch nicht mit Influenzabacillen ebenso wie Kind I. Später wurde aber auch die Komplementbindung mit Influenzabacillen positiv; sie hielt bis zur 4. Entnahme an.

Die Untersuchung dieser 5 Kinder lehrt, daß wenigstens bei 3 *unspezifische Reaktionen auf alle möglichen Antigene, die keinerlei Beziehung zu dem bei der Vaccination verwandten Bordetschen Bacillus haben, auftraten.* Ein Kind reagierte mit Colibacillen, 2 mit Wassermann-Antigenen, Colibacillen, Staphylokokken und Gonokokken stark positiv. Diese Reaktionen klangen jedoch bald ab und zeigten dadurch schon, daß sie auf einer vorübergehenden allgemeinen Labilisierung des Serums beruhten, also gänzlich unspezifisch waren.

Eine Sonderstellung nehmen die Reaktionen mit Influenzabacillen ein. Bei den Kindern II, III, IV waren diese Reaktionen schon vor der Vaccination positiv gewesen. Sie haben mit der Impfung durch Keuchhustenbacillen nichts zu tun. Bei den Kindern I und V trat die positive Komplementbindung mit den Pfeiffer-Bacillen erst nach Beginn der

Vaccinierung auf. Hier fragt es sich, ob die Immunisierung mit Keuchhustenbacillen zu einer *übergreifenden Reaktion* des Serums auch auf Influenzabacillen geführt, oder ein *Wiederaufflackern früher erworbener Immunitätsreaktion stattgefunden hat.* In der Sprache der Immunitätslehre müssen bei der I. Gruppe *selbständige Receptoren* einmal gegen Keuchhustenbacillen, zweitens gegen Influenzabacillen nachzuweisen sein. In der anderen Gruppe können außer Keuchhustenreceptoren noch *Partialreceptoren* gegen Influenza bestehen oder selbständige Receptoren gegen Influenza durch eine anamnestische Reaktion wieder manifest geworden sein.

Absorptionsversuche.

Der Absorptionsversuch besteht darin, daß durch Hinzufügen von Bakterien schon vor Anstellung der Komplementbindung die entsprechenden Receptoren abgesättigt und durch nachfolgendes Zentrifugieren aus dem Serum entfernt werden können. Wichtig ist, daß dabei auch die Partialreceptoren mit abgesättigt werden. Ein so mit Keuchhusten vorbehandeltes Serum reagiert also mit diesen Keimen nicht mehr im nachfolgenden Versuch, aber auch nicht mit Influenzabacillen, falls die Reaktionsfähigkeit nur die Folge der Immunisierung mit Keuchhusten war. Selbständige Influenzareceptoren bleiben unbeeinflußt. Die Reaktion mit Influenzabacillen fällt in diesem Falle positiv aus.

Wir führten die Versuche nach der Technik von *Keller* und seinen Mitarbeitern aus. Wir haben aber auch eine Gegenprobe vorgenommen, indem wir einen anderen Teil des Serums auch mit Influenzabacillen absorbierten, und darin bei Unabhängigkeit der Receptoren positive Komplementbindungen mit Keuchhustenbacillen nachwiesen. So gelang es uns, eine wahrscheinlich anamnestische Reaktion von einer übergreifenden zu trennen; beide Reaktionen waren nach der Vaccination aufgetreten.

Wir fanden bei den Kindern II, III, IV nach Absättigung mit Keuchhustenbacillen positive Bindungen gegen Influenzabakterien, nach Absättigung mit Influenzakeimen positive Komplementbindungen gegen Keuchhustenantigen. Die Reaktionsfähigkeit gegen das andersartige Antigen war nach Absättigung jedesmal unbeeinflußt geblieben. Wie erwartet, bestanden getrennte Receptoren für beide Bacillenarten.

Kind I und V reagierten verschieden. Das mit Keuchhustenbacillen vorbehandelte Serum des Kindes V hatte seine Reaktionsfähigkeit sowohl gegen Keuchhusten wie Influenzabacillen verloren. Beide Komplementbindungen fielen negativ aus. Die Receptoren gegen Influenza sind nur als Partialreceptoren anzusehen. Dazu stimmt, daß umgekehrt nach Absättigung einer anderen Probe mit Influenza-

bacillen die Komplementbindung mit Keuchhustenbacillen positiv ausfiel, also gänzlich unbeeinflußt geblieben war.

Bei Kind I fanden wir wider Erwarten gänzlich getrennte Receptoren, wiewohl das Serum bei der 1. Entnahme negativ gegen Influenza reagiert hatte und erst nach der Vaccination positiv geworden war. Vielleicht handelt es sich hier um eine wieder manifest werdende Reaktion im Verlaufe des neuen Reizes durch die Vaccination nach einer früher einmal überstandenen Infektion mit Influenzabacillen. Da die Möglichkeit, mit Influenzabacillen in Berührung zu kommen, für den Menschen sehr groß ist, kann eine solche anamnestische Reaktion nicht ohne weiteres bestritten werden. Dies gilt dagegen nicht für die vorübergehenden positiven Reaktionen mit Wassermann-Antigenen und Compligon, wie sie Kind IV und V zeigten, da sowohl die Lues als auch die Gonorrhöe bei beiden Kindern mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Hier mußten demnach rein unspezifische Reaktionen vorliegen, die sich auch durch das schnelle Verschwinden als solche dokumentiert. Aus dem letzteren Grunde sind auch die Reaktionen mit Staphylokokken und Colibacillen als unspezifische, allein durch den Reiz der Vaccination hervorgerufene Reaktionen anzusehen.

Zusammenstellung der bei den 5 Kindern erhobenen Befunde.

Kind I: verschiedene Receptoren (anamnestische Reaktion gegen Infl.)
„ II: „ „ (vorherige Grippe)
„ III: „ „ („ „)
„ IV: „ „ u. unspezif. Reaktionen mit anderen 4 Antigenen
„ V: übergreifende Reaktion von Keuchhustenreceptoren mit Infl. und unspezifische Reaktionen mit 4 anderen Antigenen.

Zusammenfassend kann also auch hier die anfangs gestellte Frage, ob unspezifische Reaktionen gegenüber anderen Antigenen bei Keuchhusten infizierten Kindern vorkommen, bejaht werden.

Besonders zu betonen ist nun noch, *daß das Auftreten unspezifischer Reaktionen sowohl von äußeren Faktoren wie Art und Größe des bakteriellen Infektes und Dauer der Einwirkung abhängt, als auch als eine individuell verschiedene Reaktionsweise aufzufassen ist. Denn die 10 letzten Kinder waren unter den gleichen Bedingungen, mit gleichen Keimzahlen, in gleichen Zeitabständen vacciniert worden und zeigten trotzdem vollkommen verschiedene Grade ihrer Reaktion hinsichtlich der Spezifität.* Teils war die Reaktion spezifisch, teils in ihrer Unspezifität nur auf den nahe verwandten Influenzabacillus ausgedehnt, teils aber auch betraf sie vollkommen andersartige Antigene, wie Wassermann-Antigene, Compligon, Staphylokokken und Colibacillen.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Bei 13 keuchhustenkranken Kindern verschiedenen Alters war die Komplementbindungsreaktion mit dem Bordet-Gengou-Bacillus stark positiv, bei einem Kind nur zweifelhaft.

2. Antikörperbildung nach Vaccination konnte bei 4 gesunden Säuglingen nicht nachgewiesen werden.

3. Bei Kindern jenseits des 1. Lebensjahres traten komplementbindende Antikörper bei Vaccination regelmäßig auf, und zwar vom etwa 8. Tage ab nach der 1. Injektion. Das Maximum der Reaktionen lag zwischen dem 10. und 25. Tage.

4. Bei 4 Kindern war die Komplementbindungsreaktion nach Vaccination bereits 5 Wochen nach der 1. Injektion wieder abgeklungen.

5. Eine Vaccination verspricht nur Erfolg, wenn sie spätestens in der 1. Woche nach Beginn des konvulsiven Stadiums vorgenommen wird.

6. Bei Säuglingen sind die Aussichten auf Erfolg der Vaccination vom serologischen Standpunkt aus sehr zweifelhaft.

7. Aus theoretischen Erwägungen heraus ist vor der Vaccination von allergisch reagierenden Kindern, von Kindern, deren Abwehrkräfte darniederliegen, und von solchen, die noch andere bakterielle Infekte haben, zu warnen.

8. Komplementbindungsreaktionen mit dem Bordet-Gengou-Bacillus im Serum anderer Erkrankter kommen vor, wenn auch nicht häufig.

9. Das Serum von mit Bordet-Gengou-Bacillen vaccinierten Kindern kann rasch vorübergehende unspezifische Reaktionen mit Wassermann-Antigenen, Compligon, Staphylokokken, Coli- und Influenzabacillen aufweisen.

10. Durch elektive Absorption ist eine nähere Differenzierung der im Serum enthaltenen Receptoren durchzuführen.

11. Das Auftreten unspezifischer Reaktionen ist in hohem Maße von der Reaktionsart und -fähigkeit des einzelnen Individuums abhängig.

Literaturverzeichnis.

[1] *Bordet-Gengou*, Ann. Inst. Pasteur **20** (1906). — [2] *Bordet-Gengou*, Ebenda **21** (1907). — [3] *Arnheim*, Arch. Kinderheilk. **50**, 296 (1909). — [4] *Finizio*, Z. Kinderheilk. **3** (1911). — [5] *Bächer* u. *Menschikoff*, Zbl. Bakter. I Orig. **61**, 218 (1912). — [6] *Shiga, Imai* u. *Eguchi*, Ebenda **69**, 104 (1913). — [7] *Netter* u. *Weil*, C. r. Soc. Biol. Paris **1913**, 236. — [8] *Renaux*, Zbl. Bakter. I Orig. **75**, 197 (1914). — [9] *Giese*, Ann. Inst. Pasteur **1918**, 522. — [10] *Madsen, Thorwald*, Zbl. Hyg. **20**, 833 u. Dtsch. med. Wschr. **1929**, 561. — [11] *Keller, W., A. Klopstock* u. *E. Klopstock*, Z. Kinderheilk. **55**, H. 1 (1933). — [12] *Bayer*, Med. Klin. Nr 19. — [13] *Wieland*, Zbl.

Kinderheilk. **23**, 211 (1930). — [14] *Sauer* u. *Hambrecht*, Ebenda S. 29. — [15] *Grüneberg*, Z. Kinderheilk. **51** (1931). — [16] *Weichsel*, Mschr. Kinderheilk. **52**, 106 (1932). — [17] *Westendorff*, Ebenda S. 261. — [18] *Rietschel*, Kinderärztl. Praxis **1930**. — [19] *Mielke*, *Mouro Gioseffi* u. *S. Wolff*, Dtsch. med. Wschr. **1931 II**, 1218. — [20] *Ihm* u. *Kruse*, Münch. med. Wschr. **1931 II**, 1779. — [21] *Schmitz*, Dtsch. med. Wschr. **1931 II**, 1784. — [22] *Mommsen*, Zbl. Kinderheilk. **26**, 821 (1932). — [23] *Weis*, Münch. med. Wschr. **1932**, Nr 11, 431. — [24] *Fiano*, Zbl. Kinderheilk. **23**, 767. — [25] *Hoffmann, W.*, Mschr. Kinderheilk. **43** (1929). — [26] *Kyriazides*, Zbl. Kinderheilk. **23**, 104 (1930). — [27] *Stransky*, Med. Klin. **1933**, 807, Nr 24. — [28] *Steindler*, Med. Klin. **1932 II**, Nr 49, 1709. — [29] *Bernuth*, Münch. med. Wschr. **1929 II**, 96. — [30] *Wilgrube*, zit. nach *Bayer*[12]. — [31] *Gentsch*, Mschr. Kinderheilk. **52**, 273 (1932). — [32] *Abraham*, Arch. Kinderheilk. **1927/28**. — [33] *Ungar*, Med. Klin. **1933**, Nr 9, 290. — [34] *Odeira*, Zbl. Bakter. I Orig. **161** (1911). — [35] *Meyer* u. *Jakobsen*, Jb. Kinderheilk. **1915**. — [36] *Kristensen* u. *A. Larsen*, C. r. Soc. Biol. Paris **15**, 1110. — [37] *Schwarzenberg*, *Lobeck*, Zbl. Kinderheilk. **26**, 623 (1930). — [38] *Kolle* u. *Prigge*, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 3. Aufl., **1** I, 565, 607. — [39] *Sachs*, Ebenda **2** II, 779; **3** I, 202. — [40] *Weichardt*, Ebenda **1** II, 1147. — [41] *Pockels, W.*, Klin. Wschr. **1933**, Nr 11, 431.

Halle a. d. S., Universitäts-Kinderklinik.

(Aus dem Kinderkrankenhaus der Stadt Berlin. — Ehem. Direktor: Professor Dr. *H. Finkelstein.*)

Beitrag zur Kenntnis der Reticulocyten und ihrer klinischen Bedeutung im Kindesalter.

Von

Lili Michaelis.

(*Eingegangen am 6. September 1933.*)

Zahl der Reticulocyten. Die Zahl der Reticulocyten beim *gesunden Erwachsenen* wird von der Mehrheit der Beobachter übereinstimmend mit 1—3 Prom., allenfalls mit 1—5 Prom. angegeben, nur eine Minderheit zieht die obere Grenze der Norm höher (4—18 Prom. *Widal* u. a., 6—13 Prom. *Schilling*, *Seyfarth*, 3—10 Prom. *Trachtenberg*, 3—12 Prom. *Ginzberg* und *Heilmeyer*). Die Differenzen dürften sich zum Teil aus der Verwendung verschiedener Untersuchungsmethoden erklären, zum Teil aber auch, wie in Hinblick auf die späteren Eigenresultate denkbar, auf der zufälligen Häufung von Individuen mit konstitutionell höherer Reticulocytose, die nicht mehr als völlig normal bezeichnet werden können.

Für *Kinder*, insbesondere auch für Säuglinge werden gleiche Angaben gemacht (*Baar* und *Stransky*, *Moldawsky*, *Kasahara* und *Maeda*). Nur Neu- und Frühgeborene in den ersten Lebenstagen verhalten sich etwas anders. Bei Embryonen sind nahezu alle Erythrocyten vitalgranuliert, aber mit der Dauer der Fetalzeit nimmt die Zahl der granulierten Elemente fortschreitend ab, ist aber bei der Geburt noch verhältnismäßig groß. In den ersten Tagen des extrauterinen Lebens vollzieht sich dann allmählich die Angleichung an die Dauerwerte.

Hertz findet bei Neugeborenen 11%, *Nazarowa* 0,5—8,2%. *Seyfarth* beobachtete wenige Stunden nach der Geburt 5—10%, in den ersten 10 Tagen schnelles Absinken auf 2%, nach 6 Wochen auf 0,7%. Niedrigere Werte wurden dagegen von *Luzzato* und *Ravenna* (1%) und *Frank* (0,1—0,8%) beobachtet.

Bei Frühgeburten verzeichnen *Seyfarth* und *Jürgens* Werte von 10—30%, die langsamer abnehmen, als bei ausgetragenen Kindern. *Nazarowa* gibt 2—3%, *Moldawsky* 3—4% und *Creveld* als Durchschnittswert in der 1. Woche 2,5%, in der 4. Woche 0,7% an.

Über unsere eigenen Befunde gibt Tab. 1 Auskunft, in der, wie auch in allen folgenden, Rn. „normale" Reticulocytenzahlen, d. h. solche bis 5 Prom., Rhn. hochnormale bis 9 Prom., R.+ bzw. R.++ Zahlen von 10—19 Prom. bzw. 20—30 Prom. und darüber bedeutet.

Es wurde nach der *Schilling*schen Methode gearbeitet, die auch von vielen anderen Autoren verwandt wurde (*Seyfarth, Cohn, Moldawsky, Landsberg, Istomanowa, Gawrilow* u. a.).

Völlig entfettete und trockene Objektträger werden mit einer 1proz. Lösung von Brillantkresylblau in absolutem Alkohol so beschickt, daß die ganze Fläche hellgrau-blau erscheint. Darauf Blutausstrich mit möglichst dünner, gleichmäßiger Verteilung der Erythrocyten. Der noch feuchte Objektträger kommt 5 bis 10 Minuten in die feuchte Kammer. Auszählung ohne Giemsa-Nachfärbung mit Okularblende. In den meisten Fällen ist mehrmals gezählt worden.

Tabelle 1. R.-Zahl bei nichtanämischen, infektfreien Kindern.

	Rn.	Rhn.	R.+	R.++
26 Säuglinge über 4 Monate	4	7	7	8
6 Kleinkinder	3	1	2	0
7 große Kinder	4	0	1	2
39 Kinder	11	8	10	10

Bei „gesunden", d. h. nichtanämischen, infektfreien Kindern in befriedigendem Ernährungszustand und ungestörtem Allgemeinbefinden fanden sich R.-Zahlen zwischen 1 Prom. und 20 Prom. und sogar noch etwas darüber. Die Angaben der Literatur werden damit nicht nur bestätigt, sondern erfahren sogar noch eine Erweiterung im Sinne einer gelegentlich verstärkten Retikulose bei den Angehörigen dieser Gruppe.

Daß diese auffällig großen Unterschiede durch Fehlerquellen der Methodik zu erklären wären, ist abzulehnen. Sicherlich ist es möglich, daß bei der gewählten Färbung nicht sämtliche Reticulocyten erfaßt werden, aber der dadurch bedingte Fehler muß doch wohl in jedem Falle der gleiche sein; und wenn die ermittelten Zahlen auch keinen absoluten Wert beanspruchen, so sind sie doch geeignet, quantitative Unterschiede erkennen zu lassen. Dafür, daß solche in Wirklichkeit bestehen, spricht besonders auch der Umstand, daß sich an der Einordnung des speziellen Falles auch bei wiederholter Untersuchung nichts änderte.

Reticulocytenzahl und lymphatische Konstitution. Es handelt sich nunmehr um die Deutung der Befunde. Soll man einfach sagen dürfen, daß bereits in der Norm eine Streuung der R.-Werte innerhalb der genannten Grenzen vorkommt, oder soll man die Möglichkeit erwägen, daß die Kinder mit den kleinen und die mit den großen R.-Werten zwei auch sonst verschiedene Typen darstellen, dergestalt, daß die größere oder geringere Bereitschaft zur Reticulocytose letzten Endes als konstitutionelles Stigma aufzufassen wäre — eine Frage, die schon *Tsonos* aufgeworfen hat? Wir haben von diesem Gesichtspunkt aus das Material weiter geordnet, insbesondere auch unter Berücksichtigung des Befundes am lymphatischen System, und verweisen darüber auf Tab. 2.

Tabelle 2.

Name	Alter	Hb.	Eryth.	Ret. °/₀₀	Ly. °/₀	Milz
			Rn.-Werte.			
S. E.	5 Monate	80	4,4	4	·	θ
B. F.	6 „	75	5,6	4	·	θ
G. K.	15 „	78	5,0	3	·	θ
P. J.	19 „	83	4,34	2	·	θ
F. M.	2 Jahre	80	4,6	4	·	θ
T. B.	3 „	80	5,0	4	·	θ
C. E.	5 „	78	4,2	3	·	θ
S. J.	6 „	86	4,3	4	·	θ
J. M.	6 „	75	4,5	1	·	θ
H. Q.	7 „	80	4,15	1	·	θ
M. G.	7 „	82	4,3	2	·	θ
			Rhn.-Werte.			
A. R.	4 Monate	70	4,64	6	42	+
W. E.	5 „	80	5,92	9	79	+
W. S.	5 „	80	4,1	9	57	+
B. B.	6 „	80	4,4	9	·	+
R. P.	12 „	77	4,32	7	44	++
F. K.	12 „	70	4,5	6	·	θ
H. T.	18 „	87	4,92	7	·	+
H. J.	3 Jahre	78	4,2	9	31	θ
			R.+-Werte.			
H. P.	6 Monate	85	4,48	19	58	++
E. W.	6 „	82	4,52	16	64	+
G. S.	7 „	80	4,52	15	67	+
H. B.	7 „	70	4,4	12	48	+
E. E.	8 „	75	4,88	12	60	+
H. B.	16 „	90	5,22	11	70	+
K. K.	21 „	75	4,1	13	49	+
F. M.	2 Jahre	72	5,78	14	52	+
H. W.	2 „	80	4,18	14	61	+
G. W.	7 „	75	5,18	17	45	+
			R.++-Werte.			
K. M.	3 Monate	75	4,86	29	65	θ
G. G.	6 „	90	4,6	21	59	+
H. L.	6 „	75	4,2	21	41	+
W. H.	6 „	70	3,9	20	78	+
E. K.	8 „	73	4,9	38	71	+
R. R.	8 „	85	6,12	22	45	++
L. G.	18 „	72	4,96	30	56	+
E. P.	21 „	75	3,8	20	38	+
G. B.	7 Jahre	78	4,88	21	·	+
H. G.	9 „	80	4,28	20	50	++

Es ergibt sich, daß in 11 Fällen mit Rn., d. h. mit einer Ret.-Zahl von 1—4 Prom., eine Milzvergrößerung nicht bestand. Die Lymphocyten sind hier leider nicht berücksichtigt worden. Bei 8 Fällen mit Ret. zwischen 6 und 9 Prom. fand sich 6mal eine palpable Milz, bei 10 mit Ret. zwischen 11 und 19 Prom. 10mal und bei 10 mit Ret. zwischen 20 und 38 Prom. 9mal. Unverkennbar ist weiter namentlich bei der III. und IV. Gruppe eine Häufung der Fälle, bei denen die Lymphocyten die als Durchschnitt angenommenen Zahlen überschreiten; bei den älteren Kindern ist das Bestehen einer pathologischen Lymphocytose sicher. Sonach ist eine Beziehung zwischen erhöhter Ret.-Zahl auf der einen, Milzhyperplasie und Lymphocytose auf der anderen Seite ersichtlich, die den Schluß nahelegt, daß *Polyreticulocytose als Symptom der lymphatischen Konstitution zu deuten* ist, vorausgesetzt selbstverständlich, daß sie unter Umständen gefunden wird, die die Gegenwart anderer, die roten Blutzellen beeinflussender Einwirkungen ausschließen. Die gleiche, noch unbekannte Ursache, die die lymphatische Hyperplasie anregt, zieht auch die Erythrocyten in Mitleidenschaft.

Unter Berücksichtigung dieser Feststellungen besteht die Berechtigung, die *normale* Zahl der *Reticulocyten* mit *höchstens 5 Prom. anzusetzen.* Höhere Werte leiten ins unphysiologische Gebiet über und sind falls anderweitig nicht erklärbar, als konstitutionelles Stigma aufzufassen.

Reticulocytenzahl und Anämie. Schon *Tsonos* hat gefunden, daß bei den kindlichen Anämien Fälle mit niedriger und solche mit hoher Ret.-Zahl in ungefähr gleicher Menge vorkommen, sowohl bei leichten, wie auch bei schweren Formen, so daß eine Beziehung zum Grade der

Tabelle 3.

Name	Alter	Hb.	Eryth.	Ret. ‰	Ly. %	Leuk.	Milz	Drüsen
			Nicht-Lymphatiker.					
J. B. . .	3 Monate	68	4,2	3	·	·	0	0
F. L. . .	3 „	65	3,8	8	·	·	0	0
H. K. . .	6 „	66	4,1	2	·	·	0	0
W. F. . .	6 „	60	5,2	20	·	·	0	0
W. G. . .	7 „	61	3,1	10	·	·	0	0
S. R. . .	15 „	60	4,3	5	·	·	0	0
A. R. . .	15 „	68	4,6	5	·	·	0	0
W. H. . .	15 „	63	4,86	7	42	12200	0	0
L. R. . .	2 Jahre	63	3,9	5	·	·	0	0
W. G. . .	$2^1/_2$ „	65	3,2	3	·	·	0	0
R. L. . .	$2^1/_2$ „	65	4,36	15	·	26000	0	0
M. K. . .	6 „	61	3,6	5	30	30	0	0
P. K. . .	7 „	65	4,4	4	·	·	0	0

Name	Alter	Hb.	Eryth.	Ret. ‰	Ly. %	Leuk.	Milz	Drüsen
				Lymphatiker.				
G. M. . .	2 Monate	64	3,3	22	68	·	$1^1/_2$ Querf.	+
W. W. . .	2 „	60	3,2	12	74	·	3 „	+
K. W. . .	10 „	68	3,9	20	93	12000	1 „	+
E. A. . .	10 „	68	4,76	13	70	10500	+	+
R. A. . .	15 „	63	3,8	8	·	·	1 Querf.	+
N. W. . .	2 Jahre	62	3,2	22	39	19000	$1^1/_2$ „	+

Zusammenfassung der Tabelle 3.

	Rn.	Rhn.	R. +	R. ++
13 Nicht-Lymphatiker	8	2	3	0
6 Lymphatiker	0	1	2	3

Krankheit nicht vorhanden war. Wir haben diese Frage weiter verfolgt, von dem Gedanken ausgehend, daß auch hier sehr wohl das Fehlen oder Vorhandensein der lymphatischen Veranlagung die Erklärung des unterschiedlichen Verhaltens geben könnte (Tab. 3 und 4).

1. *Leichte Anämien* (Hb. 60—69, Ery. 3,1—5,2 Mill.).

Aus den Zahlen der Tab. 3 ergibt sich, daß anämische Kinder mit *lymphatischer Konstitution fast alle erhöhte*, die Hälfte sogar stark erhöhte Werte haben, während Nichtlymphatiker zu $^2/_3$ normale Werte aufweisen.

Noch deutlicher zeigt sich dieser Unterschied bei schweren Anämien.

2. *Schwere Anämie* (Hb. 28—59, Ery. 1,5—3 Mill.).

Tabelle 4.

Name	Alter	Hb.	Ery.	Ret. ‰	Ly. %	Leuk.	Milz	Drüsen	Bemerkungen
					Nicht-Lymphatiker.				
L. G.	4 M.	29	1,51	9	·	0	0	0	
H. L.	4 „	53	2,98	3	·	·	0	0	
L. M.	4 „	58	3,1	26	62	·	0	0	
H. F.	4 „	52	3,0	31	·	·	0	0	
E. D.	5 „	58	3,68	8	·	·	0	0	
H. L.	7 „	52	4,2	7	·	·	0	0	
M. A.	7 „	53	2,9	7	80	·	0	0	
C. V.	7 „	52	3,8	3	·	·	0	0	
J. K.	10 „	45	3,7	12	·	·	0	0	
F. M.	12 „	55	3,6	12	·	·	0	0	
H. H.	15 „	55	2,94	8	·	·	0	0	
G. M.	6 J.	56	3,2	4	·	·	0	0	
H. E.	8 „	46	3,5	3	20	·	0	0	
G. L.	8 „	39	2,05	28	·	·	0	0	
M. V.	9 „	58	3,6	1	32	·	0	0	
E. L.	11 „	31	1,54	1	·	·	0	0	
H. F.	13 „	52	3,76	3	·	·	0	0	

Tabelle 4 (Fortsetzung).

Name	Alter	Hb.	Ery.	Ret. ‰	Ly. %	Leuk.	Milz	Drüsen	Bemerkungen
					Lymphatiker.				
G. S.	3 M.	53	3,3	60	64	·	1 Querf.	+	
E. S.	4 „	37	1,95	28	78	6800	3 „	++	Normobl. 4, Aniso-Poikilocyt.
C. B.	4 „	55	3,96	29	47	10000	+	+	
H. L.	5 „	52	2,84	23	67	·	$1^1/_2$ Querf.	+	
H. Z.	6 „	56	3,3	10	41	18000	+	+	
R. M.	7 „	28	1,5	71	84	23600	1 Querf.	++	Normobl. +, Aniso-Poikilocyt.
H. B.	7 „	41	2,9	28	38	11600	1 „	+	
G. R.	8 „	38	3,3	13	51	12800	1 „	+	
W. K.	12 „	46	3,8	23	59	6600	1 „	+	
G. D.	12 „	55	3,2	20	66	·	2 „	+	
R. K.	12 „	55	3,6	26	·	·	1 „	++	
H. R.	15 „	56	4,8	12	58	13400	+	+	

Zusammenfassung der Tabelle 4.

	Rn.	Rhn.	R. +	R. ++
17 Nicht-Lymphatiker	7	5	2	3
12 Lymphatiker	0	0	3	9

Während Nichtlymphatiker zu $^2/_3$ noch normale bzw. hochnormale R.-Werte haben, finden wir bei den Lymphatikern zu $^2/_3$ sehr stark erhöhte Zahlen, bis zu 60 Prom. und darüber. Bemerkenswert ist auch, daß bei den schweren Anämien des Lymphatikers häufig außer den zum Teil sehr unreifen Ret. mit starker Netzbildung, Normoblasten, Poikilo- und Anisocytose gefunden werden. Demnach *scheint auch ein Parallelismus zwischen starker Reticulocytose und dem Auftreten von kernhaltigen roten Blutkörperchen zu bestehen.*

Die Klinik unterscheidet bei den Anämien des frühen Kindesalters eine einfache Anämie, bei der auch in den schwersten Formen keine oder nur sehr wenige Erythroblasten gefunden werden und lymphatische Hyperplasien fehlen, und eine erythroblastische Form, für die neben dem Auftreten zahlreicher kernhaltiger Roter, die Milz- und Drüsenvergrößerung kennzeichnend sind. Ihr Gipfeltyp ist die Jaksch-Hayemsche Anämie. In ihrer äußersten Entwicklung sind diese beiden Formen einander scheinbar so fremd, daß eine frühere Zeit an zwei verschiedene Krankheiten glauben konnte. Gegenwärtig wird wohl von niemandem mehr die Einheit bestritten, die bewiesen ist durch das Geknüpftsein an dieselben infektiösen und alimentären Ursachen und durch die fließenden Übergänge, die von einem Gipfeltyp zum anderen führen. Verschieden ist nur die Reaktion der Individuen auf diese Ursachen, und die Art der Reaktion wird bestimmt durch die Veranlagung. Die erythroblastische Anämie ist nach neuerer Auffassung die Reaktion des kon-

stitutionellen Lymphatikers, die einfache die Reaktion des Nichtlymphatikers. Vorstehende Untersuchungen lehren, daß die Verschiedenheit der Knochenmarksreaktion sich auch auf das Verhalten der Ret. erstreckt: Neigung zur Vermehrung beim Lymphatiker gegenüber Neigung zur Wahrung normaler Zahlen beim Nichtlymphatiker.

Zum Beleg hierfür die Krankengeschichten zweier zufällig gleichzeitig behandelter schwere Fälle, deren einer der einfachen, deren anderer der erythroblastischen-lymphatischen Form angehört.

Fall 1. Mädchen E. Sch., 4 Monate, *Lymphatiker* (palpable Milz), wegen leichter Dyspepsie eingeliefert, die schnell behoben wird. Gute Gewichtszunahme. $1^1/_2$ Monate nach Aufnahme leichter grippaler Infekt, mäßig erhöhte Temperatur, plötzlich auffallende Blässe, allgemeine Lymphdrüsenschwellung, Milztumor (2 Querf.). Jetzt (23. XI.) Hb. 37, E. 1,9, Ret. 28 Prom., vereinzelte Normobl., Poikilo-Anisocytose, Leukocyten 6800. Nach 7 Tagen (1. XII.) Hb. 34, E. 1,44, Ret. 43 Prom., viele Normo- und Megaloblasten, Leukocyten 10000. Nach Bluttransfusion geringe Erholung, Hb. 43, E. 2,02, Ret. 20 Prom., Leukocyten 6200. Nach 14 Tagen (17. XII.) Hb. 30, E. 1,39, Ret. 75 Prom., Leukocyten 27000. Nach weiteren 12 Tagen (29. XII.) Hb. 25, E. 1,5, Ret. 107 Prom., Leukocyten 24000, Milz 3—4 Querf. Zahlreiche petechiale Hautblutungen. Unter intramuskulären Menschenblutinjektionen und diätetischer Therapie allmähliche Besserung des Blutstatus. Nach $4^1/_2$ Monaten (10. IV.) Hb. 70, E. 3,8, Ret. 21 Prom. Keine Normoblasten, Aniso-Poikilocytose, Milz $^1/_2$ Querf. Gute Gewichtszunahme.

Fall 2. Knabe L. G., 4 Monate, *Nichtlymphatiker*, Milz nicht fühlbar, ebenfalls wegen leichter Dyspepsie eingeliefert. Auch hier $1^1/_2$ Monate nach Aufnahme leichter Infekt, erhöhte Temp., zunehmende Blässe. Keine wesentlichen Drüsenschwellungen. Milz nicht palpabel. Am 22. XI.: Hb. 29, E. 1,51, Ret. 9 Prom., Leukocyten 21000, rotes Blutbild normal. Nach 10 Tagen (2. XII.): Hb. 42, E. 2,22, Ret. 9 Prom. Auch spätere Blutstaten zeigen keine Zunahme der Ret., dagegen allmähliche Besserung der Anämie.

Zur klinischen Bedeutung der Reticulocyten. Der Zahl der im strömenden Blut vorhandenen Ret. wird heute für Diagnose und Prognose bestimmter Erkrankungen immer mehr Wert beigemessen. Ganz allgemein herrscht bis jetzt die Auffassung, daß das vermehrte Auftreten der Ret. „das sicherste und früheste Zeichen einer reaktiven Überfunktion des Knochenmarkes" bedeute (*Naegeli*), und somit ein Kriterium für den Verlauf einer Anämie und für die Wirkung der eingeleiteten Therapie darstelle. Starke Reticulocytose wird prognostisch günstig als Zeichen energisch einsetzender Regenerationsvorgänge beurteilt. Dem entgegen sieht *Engel* in dem vermehrten Auftreten der Jugendformen im Blut nicht unbedingt das Zeichen einer einsetzenden Regeneration, sondern ein „Geschehnis für sich, eine bloße Ausschwemmung unreifer Elemente, die nur eine Änderung im Ausschwemmungs- bzw. Retentionsmechanismus der Frühformen beweist, doch keinen Einblick in die tatsächlich vorhandene Knochenmarkstätigkeit erlaubt".

Gegen die geläufige Ansicht spricht sich auch *Tsonos* aus, der an eine konstitutionell bedingte pathologische Labilität der die Ret.-Abgabe ins

strömende Blut regelnden Funktion denkt, die — wie ergänzend auf Grund vorstehender Untersuchungen hinzugefügt werden möge — mit dem Lymphatismus in Beziehung steht.

Für die Beantwortung der Frage nach der klinischen Bedeutung der Ret.-Vermehrung im Blute sind folgende Feststellungen von Wichtigkeit:

Erstens. Vermehrte Ret.-Zahl findet sich häufig auch bei nicht-anämischen und auch sonst nicht erkennbar in ihrem Wohlbefinden gestörten Kindern, unter Umständen also, wo für regenerative Vorgänge keinerlei Veranlassung besteht.

Zweitens. Ebensowenig liegt eine solche Veranlassung vor bei Infekten, die den sonstigen normalen Blutstatus nicht in Mitleidenschaft ziehen, und bei denen keinerlei Hinweis auf erhöhten Blutzerfall zu finden ist, zu dessen Ausgleich eine beschleunigte Erythrocytenbildung erforderlich wäre. Trotzdem ist auch hier vielfach eine Ret.-Vermehrung nachweisbar (*Tsonos*, eigene Fälle).

Drittens. Bei Anämischen besteht kein Parallelismus zwischen dem Grade der Anämie und der Zahl der Ret. Leichte Anämien können mit starker, schwere ohne Vermehrung der Ret. einhergehen, ohne daß bei den zweiten nach Lage des Falles und seinem Verlauf ein aplastischer Zustand vorliegt (*Tsonos*).

Viertens. Nicht obligat ist auch ein Parallelismus zwischen Ret.-Zahl und Blutbefund, während der Heilung von Anämien. Die Besserung kann sowohl mit als auch ohne Vermehrung der Ret.-Zahl erfolgen, andererseits kann sie trotz ausgesprochener Reticulocytose ausbleiben, ohne daß etwa ein vermehrter Zellverfall vorhanden wäre, der solches zu erklären vermöchte (*Tsonos*).

Mit der Auffassung der Reticulocytose als regenerativer Vorgang sind diese Tatsachen nicht vereinbar. Und wenn man dem entgegensetzen wollte, daß lebhafte Blutregenerierung, wie sie unter Eisen- oder Lebertherapie statthat, so gut wie stets mit einer Ret.-Krise einhergeht, so wäre zu sagen: Gewiß wird bei akut regenerativer Tätigkeit das Knochenmark unreife Erythrocyten in größerer Zahl in die Blutbahn werfen, da zur Reifung keine Zeit ist, aber daraus folgert keineswegs, daß das Vorkommen vermehrter unreifer Zellen nun stets Regeneration bedeutet. An sich bedeutet es nicht mehr, als daß irgendein Anlaß vorliegt, der das Auftreten dieser unreifen Zellen in vermehrter Menge zur Folge hat. Ein solcher Anlaß *kann* spontan oder therapeutisch angeregte Regeneration sein, aber sie ist durchaus nicht der einzig mögliche Anlaß. Vielmehr ist, zunächst einmal theoretisch, noch anderes zu berücksichtigen. *Tsonos* hat an eine Regulationseinrichtung gedacht, die normalerweise fast nur reife Erythrocyten in die Zirkulation gelangen läßt. Diese Einrichtung kann konstitutionell labil oder toxisch-infektiös geschädigt sein und läßt dann die vermehrte Abgabe unreifer Zellen zu.

Einfacher und einleuchtender erscheint indessen eine andere Erklärung. Die Ret. sind unausgereifte Zellen. Wenn nun normalerweise im Knochenmark nahezu alle (*Istomanowa*), im strömenden Blut nahezu keine Erythrocyten retikuliert sind, so kann das nur dadurch zustandekommen, daß unter physiologischen Verhältnissen die Abgabe in die Zirkulation nicht früher erfolgt als bis die Reifung vollendet ist. Eine pathologisch vermehrte Zahl zirkulierender Ret. besagt demnach, daß das in der Norm gut ausgeglichene Verhältnis zwischen Reifungsdauer und Verweildauer im Mark geändert ist. Solche Änderung kann bedingt sein durch eine Verkürzung der Verweildauer, wie sie z. B. statthat, wenn infolge hämolytischer Vorgänge eine reparatorische Steigerung der Zellneubildung gefordert wird, wie besonders beim hämolytischen Ikterus — oder wenn bei Chlorosen und sonstigen Anämien das torpide Mark durch Medikamente zur stärkeren Proliferation gereizt wird. Hier sind in der Tat hohe und höchste Ret.-Zahlen obligat. Wo aber keinerlei Anhalt für Blutzerfall, Anämie und andere zum beschleunigten Ersatz anregende Einflüsse vorhanden ist, muß logischerweise die Erklärung für die höhere Zahl unreifer Zellen im Blut in einer *abnorm verlängerten Reifungsdauer* gesucht werden. Eine konstitutionell bedingte Verzögerung der Reifung wäre dann die Grundlage der Neigung zur Ret. beim sonst gesunden, nicht anämischen Lymphatiker, eine toxisch-infektiös bedingte Verzögerung der Reifung gäbe die Erklärung für die höheren Ret.-Zahlen bei fieberhaften Infekten, wo fehlender oder mehr oder weniger ausgesprochener Lymphatismus des kranken Kindes auf der einen Seite, die Schwere des Infektes auf der anderen Seite über den Grad der Zellvermehrung zu entscheiden hätte. Auch die oben als 3 und 4 angeführten Tatsachen finden bei Bezugnahme auf eine Reifungsverzögerung eine zwanglose Erklärung.

Es wäre ein leichtes, diese Ideen für die Blutbildverhältnisse des Lymphatikers noch weiter fortzuspinnen, und so auch in der Bindung der erythroblastischen Form der Anämie an diese besondere Veranlagung nichts anderes als den Ausdruck einer potenzierten Wirkung des reifungshemmenden Prinzips zu erblicken, die sich jetzt auch auf den Kern erstreckt. Doch möge diese Andeutung genügen.

Eines sei noch zum Schluß hervorgehoben. Nur von der eben entwickelten Auffassung aus läßt sich eine Brücke finden zu neueren Beobachtungen, die die ältere, inzwischen aufgegebene Lehre, nach der die Retikulierung eine Degeneration darstellen sollte, wenigstens für gewisse Fälle wieder erstehen lassen. *Kasahara* und Mitarbeiter berichten soeben, daß das Serum von an paroxysmaler Hämoglobinurie leidenden Kindern in den Erythrocyten Gesunder *in vitro* eine schnell zu hohen Werten fortschreitende Zunahme der retikulierten Zellen erzeugt, ein Vorgang, den sie berechtigterweise nur als degenerativ

glauben ansehen zu müssen. Wer in den Reticulocyten grundsätzlich nur Diener der Regeneration sieht, vermag diesen Befund nicht einzuordnen; wer dagegen mit uns für einen gewissen Teil der Fälle eine Reifungshemmung durch eine zur Zeit freilich noch hypothetisches schädigendes Agens ursächlich in Betracht zieht, wird unschwer die Richtung erkennen, in der die Verbindung zu suchen ist.

Zusammenfassung.

Die Normalzahl der Reticulocyten im Kindesalter ist maximal mit 5 Prom. anzusetzen; höhere Zahlen, für die keine sonstige Ursache (Infekt, Anämie u. a.) zu finden ist, sind anlagemäßig bedingt, und zwar ist die in Betracht kommende Anomalie die lymphatische Konstitution. Es wird versucht, die Anschauung zu begründen, daß die erhöhte Ret.-Zahl im Blute des Lymphatikers durch eine verlangsamte Reifung der Erythrocyten bedingt ist.

Literaturverzeichnis.

Askanazy, Z. klin. Med. **23** (1893). — *Baar* u. *Stransky*, Die klinische Hämatologie des Kindesalters. Leipzig 1928. — *Brückner*, Arch. f. Hyg. **98** (1927). — *Cesares-Demel*, Fol. haemat. (Lpz.) **4** (1907). — *Cohn, A.*, Klin. Wschr. **1926**, Nr 24. — *Creveld* u. *Heylbroek*, Rev. franç. Pédiatr. **8** (1932). — *Denecke*, Z. exper. Med. **36** (1923). — *Ehrlich*, Verh. Kongr. inn. Med. **11** (1892). — *Engel*, Wien. Arch. inn. Med. **7** (1924) — Fol. haemat. (Lpz.) **33** (1926). — *Feldmann* u. *Jankelewitsch*, Zbl. Gynäk. **1929**, Nr 53. — *Ferrata*, Fol. haemat. (Lpz.) **4** (1907); **9** (1910); **11** (1911). — *Frank, M.*, Mschr. Kinderheilk. **37** (1927). — *Franke*, Med. Klin. **1931**, Nr 12. — *Gawrilow*, Fol. haemat. **38** (1929). — *Ginzberg* u. *Heilmeyer*, Klin. Wschr. **26**, 11 (1932). — *Glitsch*, Z. exper. Med. **73** (1930). — *Heilmeyer*, Dtsch. Arch. klin. Med. **171** (1931). — *Hertz*, Fol. haemat. **9** (1910) u. **10**. — *Istomanowa*, Dtsch. Arch. klin. Med. **153** (1926) — Z. exper. Med. **52** (1926); **70** (1930). — *Istomanowa* u. *Chudoroschewa*, Z. exper. Med. **71**, 210. — *Israel* u. *Pappenheim*, Arch. f. Anat. u. Physiol. **143** (1896). — *Kasahara* u. *Maeda*, Z. Kinderheilk. **52** (1932). — *Kasahara*, *Tsuda* u. *Nagahama*, Z. Kinderheilk. **55** (1933). — Virchows Arch. **143** (1895). — *Kugelmaß* u. *Lampe*, Amer. J. Dis. Childr. **43** (1932). — *Landsberg*, Med. Klin. **1927**, Nr 47. — *Luzzato* u. *Ravenna*, Fol. haemat. (Lpz.) **13** (1912). — *Maurer* u. *Mileff*, Klin. Wschr. **1927**, Nr 12. — *Mawros*, Z. klin. Med. **110** (1929). — *Moldawsky*, Jb. Kinderheilk. **116** (1927) — Fol. haemat. (Lpz.) **36** (1928) — Dtsch. med. Wschr. **1928**, Nr 45 — Z. klin. Med. **114** (1930). — *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 5. Aufl., 1931. — *Nazarowa*, ref. Zbl. Kinderheilk. **26** (1932). — *Ockel*, Münch. med. Wschr. **1924**, Nr 39. — *Pappenheim*, Fol. haemat. (Lpz.) **9** (1910). — *Pfaundler-Schloßmann*, Handbuch für Kinderheilkunde. — *Roessingh*, Dtsch. Arch. klin. Med. **138** (1922). — *Rosin* u. *Bibergeil*, Z. klin. Med. **114** (1904). — *Schapiro*, Z. exper. Med. **71** (1930). — *Schilling-Torgau*, Fol. haemat. (Lpz.) **11** (1911). — *Seyfarth* u. *Jürgens*, Virchows Arch. **266** (1927). — *Seyfarth*, Fol. haemat. (Lpz.) **34** (1927). — *Sabrazès* u. *Muratet*, Fol. haemat. (Lpz.) **6** (1908). — *Sabrazès* u. *Leuret*, Fol. haemat. (Lpz.) **5** (1908). — *Simmel*, Verh. Kongr. inn. Med. **36** (1924). — *Trachtenberg*, Fol. haemat. (Lpz.) **46** (1932). — *Tsonos*, Klin. Wschr. **1933**, Nr 14. — *Weigeldt*, Dtsch. Wschr. **1923**, Nr 44. — *Wichels* u. *Höfer*, Klin. Wschr. **1930**, Nr 15.

Berlin, Kinderkrankenhaus.

(Aus der Kaiserlichen Universitäts-Kinderklinik zu Osaka [Japan].
Direktor: Professor Dr. *M. Kasahara.*)

Studien über die Bleivergiftung im Säuglings- und Kleinkindesalter.

I. Mitteilung.

Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Übergang von Blei in die Milch.

Von

Prof. Dr. **Michio Kasahara** und **Shinichi Nosu.**

(*Eingegangen am 19. September 1933.*)

In Japan tritt Bleivergiftung bei Säuglingen und Kleinkindern ziemlich häufig auf, während in Europa und Amerika nur sehr vereinzelt von Bleikrankheiten im Kindesalter berichtet wird. Die in Europa und Amerika veröffentlichten Mitteilungen über derartige Erkrankungen bezeichnen meist das Benagen von bleihaltigen Gegenständen als Intoxikationsursache. Dieser Intoxikationsmodus ist bei uns in Japan verhältnismäßig selten, dagegen spielt langandauernde Aufnahme bleihaltiger Muttermilch bei den Erkrankungen eine große Rolle.

Bleihaltige Toilettenpuder sind heute noch in allen Gegenden Japans sehr verbreitet (so sind z. B. in Osaka und seiner Umgebung von den im Handel käuflichen Toilettenpudern 34% bleihaltig, in Tokio 23% und in Kumamoto 17% usw.). Die Herstellung dieser bleihaltigen Schönheitsmittel ist in Japan noch nicht verboten. Gegenwärtig gebrauchen in Japan stillende Mütter bleihaltige Toilettenpuder, da sie billiger und schöner sind als bleifreie. Wenn eine stillende Mutter bleihaltige Schönheitspuder längere Zeit hindurch gebraucht, so geht das Blei in die Milch über und vergiftet den Säugling. Dabei zeigt die Mutter selbst keine merklichen Bleivergiftungserscheinungen.

Im Jahre 1931 hat Prof. *Ikutaro Hirai* zum ersten Mal den Bleigehalt in der Muttermilch bei Müttern untersucht, die längere Zeit bleihaltige Puder benutzt hatten. Er fand je nach dem, von einer Spur bis zu 0,763 mg Blei in 1 l Muttermilch enthalten.

Wir haben ebenfalls eine qualitative Bestimmung des Bleigehaltes in der Milch vorgenommen. Diese Milch stammte von Müttern, deren Säuglinge an Bleianämie oder Bleimeningismus erkrankt waren. Wir wandten für diese Bestimmung die Methode von *Nakaseko-Tate* an.

Das Prinzip dieser Methode ist wie folgt: Die Milch wird durch Verbrennung im elektrischen Ofen verascht. Die Asche wird in Salpetersäure gelöst und dann Schwefelwasserstoff eingeleitet. Der Niederschlag wird in warmer Salpetersäure gelöst, mit Ammoniak neutralisiert und dann mit Essigsäure angesäuert. Das auf Zusatz von chromsaurem Kali gebildete chromsaure Blei wird mit Natrium-Thiosulfatlösung titriert. Wir bestimmten den Bleigehalt der Muttermilch bei insgesamt 25 Fällen von Müttern, deren Kinder bleikrank geworden sind (13 Fälle Bleianämie, 12 Fälle Bleimeningismus). Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in folgenden Tabellen niedergelegt (Tab. 1 und 2).

Tabelle 1. Der Bleigehalt in der Muttermilch, mit der an Bleianämie erkrankte Säuglinge genährt werden.

Nr. des Falles	Zur Analyse verwendete Milchmenge ccm	Gefundene Bleimenge mg	Bleimenge pro Liter Milch mg
1	200	0,0369685	0,18
2	198	0,0151329	0,076
3	200	0,0230794	0,12
4	177	0,0105723	0,059
5	100	0,0482909	0,48
6	200	0,0251524	0,13
7	235	0,0098813	0,04
8	220	0,0152711	0,069
9	220	0,0572839	0,26
10	188	0,022317	0,12
11	170	0,0224575	0,13
12	188	0,0813998	0,42
13	250	0,02398	0,095

Tabelle 2. Der Bleigehalt in der Muttermilch, mit der an Bleimeningismus erkrankte Säuglinge genährt werden.

Nr. des Falles	Zur Analyse verwendete Milchmenge ccm	Gefundene Bleimenge mg	Bleimenge pro Liter Milch mg
1	200	0,042151	0,21
2	200	0,0581131	0,29
3	200	0,1592755	0,80
4	200	0,0295057	0,15
5	200	0,0287456	0,14
6	200	0,0499593	0,25
7	200	0,0439447	0,22
8	240	0,01382	0,05
9	222	0,0325427	0,14
10	171	0,0600479	0,35
11	180	Spur	Spur
12	225	0,0270181	0,12

Wie die Tabellen veranschaulichen, konnte in allen Fällen Blei in der Muttermilch nachgewiesen werden. Der Bleigehalt beträgt von einer Spur bis zu 0,8 mg pro Liter. Dabei zeigt sich kein merklicher Unterschied zwischen Muttermilch, mit der an Bleianämie und Bleimeningismus erkrankte Säuglinge genährt worden sind. Man kann z. B. bei einem an Bleianämie schwer erkrankten Säugling feststellen, daß die Muttermilch nur eine sehr geringe Menge Blei enthält, dagegen bei leichter Bleianämie der Bleigehalt der Muttermilch ziemlich bedeutend ist. Dieses Verhalten gilt auch für den Bleimeningismus; während man z. B. bei zum Tode führenden Bleimeningismus eine kleine Bleimenge in der Muttermilch nachgewiesen hat, fand man dagegen bei leichten Fällen von Bleimeningismus einen verhältnismäßig großen Bleigehalt in der Muttermilch vor. Daraus ist zu schließen, daß die Schwere der Erkrankung im allgemeinen von der Bleimenge in der Muttermilch unabhängig ist.

Wenn man die Bleiquelle bei der Mutter entfernt hat, so läßt sich dennoch eine lange Zeit hindurch Blei in der Muttermilch nachweisen. Dies Verhalten erhellt aus der folgenden Tab. 3.

Tabelle 3.

Nr. des Falles	Bleigehalt vor Entfernung der Bleiquelle mg pro Liter	Untersucht nach Tagen	Bleigehalt nach Entfernung der Bleiquelle mg pro Liter
1	0,26	36	0,069
2	0,069	39	0,19
3	0,12	55	0,29

Im 1. Falle betrug der Bleigehalt in der Muttermilch vor Entfernung der Bleiquelle 0,26 mg pro Liter. 36 Tage nach ihrer Entfernung fanden sich noch 0,069 mg pro Liter in der Muttermilch. Im 2. Falle betrug der Bleigehalt zuerst 0,069 mg pro Liter, 39 Tage nach der Entfernung der Bleiquelle war die Bleimenge in der Milch bis auf 0,19 mg angestiegen. Im 3. Falle enthielt die Milch 0,12 mg vor der Entfernung der Bleiquelle, und 55 Tage nach der Entfernung befanden sich in der Milch 0,29 mg Blei pro Liter. Daraus ergibt sich, daß selbst lange Zeit nach Entfernung der Bleiquelle die Muttermilch noch verhältnismäßig beträchtliche Mengen von Blei enthält.

Es ist bereits eine bekannte Tatsache, daß die Ausscheidung von Blei hauptsächlich durch die Leber, den Darm, die Nieren und die Haut stattfindet. Die kleinsten Teile werden aber durch Speichel-, Schweiß- und Milchdrüsen ausgeschieden.

Während sich zahlreiche Mitteilungen vieler Autoren über den Übergang von Blei in das Blut bei Versuchstieren finden lassen, sind die Versuche über den Übergang von Blei in die Milch nur äußerst spärlich.

Taylor (1845) hat den Übergang von Blei in die Milch an der Milchkuh qualitativ nachgewiesen. *Lewald* (1857) hat ebenfalls dasselbe Resultat an Ziegenexperimenten qualitativ bestätigt. *Baum* und *Seeliger* (1895) verfütterten an Kuh und Ziege Bleiacetat und fanden nach 24 Stunden den Übergang von Blei in die Milch bestätigt. Dabei stellten sie noch fest, daß saugende Tiere dabei keine Krankheitserscheinungen zeigten. Ebenso haben auch *Stumpf* (1822), *Koldewijn* (1910) und *Tada* (1924) am Kuh- und Ziegenexperiment den Übergang von Blei in die Milch quantitativ bestimmt. *Lesage* hat berichtet, daß die Ursache der großen Säuglingssterblichkeit bei an Bleikrankheit erkrankten Familien wahrscheinlich auf bleihaltige Muttermilch zurückzuführen ist. *Berdson* analysierte die Muttermilch der bleikranken Mütter und fand, daß sie 0,4 mg Blei pro Liter enthielt.

Um den Übergang von Blei in die Milch sicher nachweisen zu können, haben wir folgende Tierversuche ausgeführt. Als Versuchstiere benutzten wir Milchziegen. Den Tieren wurde 3 g Bleiacetat pro Kilogramm Körpergewicht entweder subcutan verabreicht oder in die Haut eingerieben.

Tabelle 4.

Datum	Gesamte Bleimenge g	Zur Analyse verwendete Milchmenge ccm	Gefundene Bleimenge mg	Bleimenge pro Liter Milch mg	Bleimenge pro Liter Blut mg
16. III.	—	200,0	—	—	—
20. III.	0,052	100,0	0,0295057	0,29	—
22. III.	0,102	100,0	0,0264653	0,25	—
26. III.	0,155	100,0	0,0293675	0,29	—
29. III.	0,203	100,0	0,02764	0,27	—
4. IV.	0,296	100,0	0,038143	0,36	—
7. IV.	0,341	100,0	0,065299	0,63	—
14. IV.	0,386	100,0	0,069376	0,67	—
18. IV.	0,481	100,0	0,151190	1,45	0,35
21. IV.	0,529	100,0	0,086046	0,82	—
23. IV.	0,529	100,0	0,040461	0,40	0,26
26. IV.	0,577	100,0	0,027985	0,27	—
28. IV.	0,577	100,0	0,023770	0,23	—
2. V.	0,624	100,0	0,071034	0,71	0,15
4. V.	0,669	100,0	0,050237	0,50	—
7. V.	0,715	137,0	0,07601	0,56	—
12. V.	0,808	130,0	0,086841	0,65	—
20. V.	0,899	137,0	0,114844	0,83	0,35
23. V.	0,945	80,0	0,097914	1,20	—
26. V.	0,945	82,0	0,092594	1,10	—
31. V.	0,987	96,0	0,125278	1,30	0,22
5. VI.	0,987	100,0	0,103097	1,03	—

Einer Milchziege von 20,7 kg Körpergewicht wurde 0,5 ccm 0,5proz. Bleiacetatlösung pro Kilogramm Körpergewicht in Zwischenräumen von 3—4 Tagen subcutan injiziert. Der Bleigehalt in Milch und Blut wurde in kürzeren Zwischenräumen analysiert. Das Ergebnis ist in der vorstehenden Tab. 4 niedergelegt.

Die Tabelle zeigt, daß das Blei schon einige Tage nach der Bleiinjektion in die Milch übergeht. Der Bleigehalt in der Milch ist nicht immer konstant, sondern ziemlich schwankend. Vergleicht man den Bleigehalt in der Milch und im Blut, so konstatiert man immer eine größere Bleimenge in der Milch als im Blut. Im allgemeinen laufen die Bleimenge in der Milch und die im Blut fast parallel miteinander. Während die Schwankungen der Bleimenge in der Milch ziemlich stark sind, sind sie im Blut dagegen geringer.

Um den Übergang des Bleis in die Milch durch Eindringen von Blei durch die Haut nachweisen zu können, haben wir folgende Versuche angestellt. Die Milchziege wurde in der Gegend der linken Milchdrüse mit 50proz. Bleicarbonat-Lanolinsalbe gut eingerieben. Diese Prozedur wurde täglich einmal oder alle 2 Tage wiederholt. Vom 3. IX. bis 12. XII. wurde diese Einreibung 36mal an dem Tier vorgenommen. Die Gesamtmenge betrug 150 g Bleicarbonat-Lanolinsalbe. Das Ergebnis ist aus folgender Tab. 5 ersichtlich.

Tabelle 5.

Tage nach der Einreibung	Zahl der Einreibungen	Milch aus rechter Milchdrüse		Milch aus linker Milchdrüse	
		Zur Analyse verwendete Milchmenge	Bleimenge pro Liter Milch	Zur Analyse verwendete Milchmenge	Bleimenge pro Liter Milch
		ccm	mg	ccm	mg
—	—	200,0	—	—	—
8	4	185,0	—	200,0	—
14	7	192,0	—	200,0	—
23	11	200,0	0,07	200,0	0,10
29	12	200,0	0,075	200,0	0,03
34	13	200,0	0,10	200,0	0,10
41	16	200,0	0,07	170,0	0,08
50	20	—	—	200,0	0,12
60	23	193,0	0,10	180,0	0,14
68	26	120,0	0,17	190,0	0,14
71	27	170,0	0,12	200,0	0,16
78	30	146,0	0,14	205,0	0,10

Aus dieser Tabelle erhellt, daß das Blei sicher durch die Haut in die Milch übergeht. Der Bleigehalt liegt dabei aber nicht so hoch wie bei subcutaner Applikation.

Zusammenfassung.

1. In Japan kommt Bleivergiftung im Säuglings- und Kleinkindesalter ziemlich häufig vor. Als Vergiftungsmodus spielt hier das Stillen mit bleihaltiger Muttermilch eine Hauptrolle. Gebraucht die stillende Mutter längere Zeit hindurch bleihaltige Toilettenpuder und Schminken, die in Japan noch ziemlich viel benutzt werden, so geht das Blei in die Milch über. Dabei zeigt die Mutter klinisch keinerlei merkliche Symptome einer Bleikrankheit.

2. Wir haben in vielen Fällen klinisch die mit Blei versetzte Muttermilch analysiert und fanden bei sämtlichen Untersuchungen Blei. Der Bleigehalt in der Muttermilch betrug von einer Spur bis zu 0,8 mg pro Liter Milch.

3. Die Schwere der klinischen Erscheinungen bei infantiler Bleivergiftung ist nicht unbedingt abhängig von der Bleimenge in der Milch.

4. Nach der Entfernung der Bleiquelle bei der Mutter wird trotzdem noch längere Zeit hindurch Blei mit der Milch ausgeschieden.

5. Mittels subcutaner sowie percutaner Verabreichung von Bleisalzen haben wir an Ziegenversuchen den Übergang von Blei in die Milch mit Sicherheit feststellen können.

6. Bei unseren Ziegenversuchen haben wir auch konstatiert, daß bei ein und derselben Ziege der Bleigehalt in der Milch höher ist als im Blut. Wenn das Blei durch die Haut in die Milch übergeht, so ist die Menge nicht so groß wie bei subcutaner Verabreichung.

Literaturverzeichnis.

[1] *Hirai*, Proc. imp. Acad. (Tokyo) **2** (1926). — [2] *Lehmann*, Hoppe-Seylers Z. **6** (1882). — [3] *Lewald*, Wien. med. Wschr. **1858**. — [4] *Stumpf*, Dtsch. Arch. klin. Med. **30** (1882). — [5] *Taylor*, Pharmaceut. Zbl. **1845**.

Osaka (Japan), Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Kaiserlichen Universitäts-Kinderklinik zu Osaka [Japan].
Direktor: Professor Dr. *Michio Kasahara.*)

Studien über die Bleivergiftung im Säuglings- und Kleinkindesalter.

II. Mitteilung.

Die Bleianämie im Säuglings- und frühen Kindesalter.

Von

Prof. Dr. **Michio Kasahara** und **Munehiko Nagahama.**

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 19. September 1933.*)

Eine Einteilung der Anämie im Säuglings- und frühen Kindesalter stößt heute noch auf große Schwierigkeiten. Wir können die Anämie dieses Alters im allgemeinen jetzt nach ätiologischen Prinzipien einteilen. In Japan gibt es aber eine besondere Form von Anämie im Säuglings- und frühen Kindesalter als Folge chronischer Bleivergiftung.

Es ist allgemein bekannt, daß die Erscheinungsformen der Metallvergiftung je nach dem Alter des Kranken völlig verschieden sind. Ebenso verhält es sich auch mit der Bleivergiftung. Es wurde schon von vielen Autoren berichtet, daß Bleitoleranz, Vergiftungssymptome, pathologisch-anatomische Veränderungen und Bleigehalt im Gewebe und in den Körpersäften, je nach dem Alter des Kranken, unterschiedlich sind.

Während die klinischen Symptome der Bleikrankheit bei Erwachsenen schon oft Gegenstand von Untersuchungen gewesen sind, findet man nur sehr spärliche Mitteilungen über die Symptome der infantilen Bleivergiftung. In Japan kommt die Bleivergiftung im Säuglings- und frühen Kindesalter ziemlich häufig vor, da bei uns bleihaltige Schönheitsmittel und bleihaltige Säuglingspuder noch nicht staatlich verboten sind. Als Vergiftungsmodus gilt hauptsächlich die Einnahme von bleihaltiger Muttermilch. Wie wir schon in der ersten Mitteilung bewiesen haben, wird die Muttermilch bei längerem Gebrauch bleihaltiger Kosmetica auch bleihaltig. Andere Vergiftungsursachen, wie z. B. Benagen bleihaltiger Gegenstände oder Einreiben mit bleihaltigen Salben und Pflastern am Säugling, sind bei uns in Japan verhältnis-

mäßig selten, während in Amerika solche Vergiftungsursachen als die alleinigen betrachtet werden.

Seit Jahren haben wir uns in unserer Klinik mit der infantilen Bleivergiftung sehr eingehend beschäftigt. Im folgenden möchten wir über die Bleianämie im Säuglings- und Kleinkindesalter berichten, da diese Form der Bleivergiftung am häufigsten auftritt.

Da die Vergiftung bei uns hauptsächlich durch bleihaltige Muttermilch hervorgerufen wird, so sind bleierkrankte Säuglinge immer Brustkinder. Das Alter der erkrankten Kinder erstreckt sich vom 6. Lebensmonat bis ungefähr zum 2. Lebensjahr. Neugeborene und Säuglinge bis zum 4. Lebensmonat werden von der Bleikrankheit fast verschont. Da die Säuglinge in Japan ein Jahr und noch länger ausschließlich oder teilweise gestillt werden, so tritt die Bleikrankheit auch noch im frühen Kindesalter auf.

Äußerst selten beobachtet man Bleianämie an künstlich ernährten Kindern. In diesem Falle ist der Vergiftungsmodus nicht die Nahrung, sondern das Benagen von Gegenständen, die mit bleihaltiger Farbe gestrichen wurden, starkes Pudern mit bleihaltigen Säuglingspudern oder bleihaltige Pflaster und Salben, die an den Säuglingen angewendet werden. Solche Fälle treten aber sehr selten auf.

Bei der großen Variationsmöglichkeit der Symptome der infantilen Bleivergiftung sollen im nachstehenden die einzelnen geschildert und in ihrer Bedeutung für die Diagnose gewürdigt werden.

Das Hauptsymptom der Bleianämie im Säuglingsalter ist die Blutarmut der äußeren Haut und der Schleimhäute. Die Gesichtsfarbe ist bei leichten Fällen nur blaß, aber in schweren oder mittelschweren Fällen wird das Hautkolorit eigentümlich blaß mit einem Stich ins Gelbliche. Die sichtbaren Schleimhäute sind auch mehr oder weniger anämisch. Man beobachtet öfters bei schweren Fällen subikterisches Hautkolorit. Die Sklera bleibt davon verschont. Die Blutbefunde, auf die wir weiter unten noch ausführlicher eingehen werden, sind bei dieser Krankheit ganz eigentümlich.

Während der Bleisaum bei erwachsenen Bleikranken ein ziemlich konstantes Symptom darstellt, kann man dieses Zeichen bei infantiler Bleivergiftung fast niemals beobachten. Dagegen findet man öfters eine grauschwärzliche oder schwarze Ablagerung am Zahnhalse, besonders an den Schneidezähnen. Die schwarze Ablagerung befindet sich nicht nur an der äußeren Fläche des Zahnes, sondern auch an der hinteren Zahnfläche. In mittelschweren oder schweren Fällen beobachtet man die Ablagerung nicht nur an den Schneidezähnen, sondern auch an anderen Zähnen. *Yasunaga* hat mit Sicherheit nachgewiesen, daß die durch die Bleikrankheit hervorgerufene Ablagerung am Zahnhalse Blei enthält. Er hat mit der *Fairhall*schen mikrochemischen Methode die

Krystalle von $K_2CuPb(NO_2)_6$ in einigen Fällen gefunden. Diese schwarze oder grauschwärzliche Ablagerung hält ziemlich lange an, wenn auch die Bleianämie geheilt ist. Die nachstehenden Abbildungen zeigen typische Bleiablagerungen am Zahnhalse (Abb. 1 und 2).

Baba und *Yamagami* haben in dieser Universität histologische Zahnveränderungen bei dieser Krankheit festgestellt. Sie konstatierten unregelmäßige Anordnung und Zerstörung, sowie Atrophie der Ameloblastenzellen, Vacuolenbildung, ungenügende Verkalkung am Schmelzparenchym, netzförmige Atrophie an den Odontoblastenschichten und ungenügende Verbindung der Kalkkügelchen in der Dentinschicht. Bei

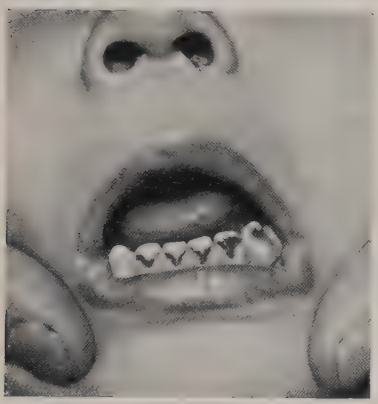


Abb. 1.

Abb. 2.

infantiler Bleianämie kommt keine Stomatitis, Gingivitis oder Alveolarpyorrhöe vor. Dem Bleifoetor, der bei Erwachsenen ein ziemlich konstantes Symptom ist, sind wir bei infantiler Bleikrankheit niemals begegnet.

Schwarzwerden der Finger- oder Zehennägel wird auch hin und wieder beobachtet.

Zu der Bleianämie gesellen sich öfters noch nervöse Erscheinungen, besonders bei mittelschweren und schweren Fällen. Als nervöse Symptome sind zu erwähnen: Gesteigerte Reflextätigkeit und Reizbarkeit, Empfindlichkeit gegen Gesichts- und Gehöreindrücke und Schreckhaftigkeit. Es wird öfters beobachtet, daß der Schlaf schon durch geringe Geräusche gestört wird. Außerdem ist es eine ziemlich pathognomonische Erscheinung, daß das Kind in eigene Körperteile, wie Finger und Zehen, oder in Körperteile der Mutter oder Pflegerin beißt.

Als allgemeine Symptome kommen außer den oben erwähnten nervösen Symptomen noch Appetitlosigkeit und Abmagerung, zuweilen auch Übelkeit und Erbrechen hinzu. Fieber fehlt. Der Stuhlgang ist meist in Ordnung, zuweilen bald diarrhöisch, bald verstopft.

Hämatoporphirinurie tritt bei infantiler Bleianämie niemals auf, während sie bei der Bleikrankheit Erwachsener ein häufige Erscheinung ist. Auch Urobilin bzw. Urobilinogen ist im Harne nicht nachweisbar. Der Harn enthält weder Eiweiß, noch Zucker und Aceton.

Was die Pathologie des Blutes bei chronischer Bleivergiftung betrifft, so wissen wir heute, daß das Blei einen rascheren Zerfall der Erythrocyten bewirkt, indem ihre Elastizität vermindert und so die Empfindlichkeit für mechanische Insulte gesteigert wird; als Folge findet

Tabelle 1[1].

Nr. der Fälle	Name	Alter	Erythrocytenzahl	Hämoglobingehalt (%)	Färbeindex	Basophil-granulierte Erythrocyten (‰)	Reticulocyten (‰)	Polychromatische Erythrocyten (‰)
1	M. I.	2 J. 2 M.	3810000	56	0,73	0,8	6,4	0,6
2	M. I.	2 J. 5 M.	3290000	44	0,61	1,2	16,9	0,8
3	E. I.	1 J. 1 M.	3740000	48	0,64	2,2	20,8	1,2
4	K. K.	1 J. 1 M.	3290000	42	0,64	4,8	38,2	2,1
5	D. W.	4 M.	3630000	53	0,76	1,0	28,8	0,5
6	I. M.	2 J. 1 M.	4160000	63	0,76	0,6	14,8	0,6
7	M. M.	2 J. 5 M.	3920000	46	0,59	2,6	8,8	2,2
8	T. T.	2 J.	3690000	47	0,64	3,8	27,6	1,7
9	K. S.	1 J. 1 M.	3390000	43	0,63	6,3	28,3	9,0
10	N. T.	11 M.	3970000	56	0,71	2,8	15,3	1,5
11	H. U.	1 J. 7 M.	3180000	37	0,58	9,0	37,0	16,6
12	K. E.	2 J.	4120000	62	0,75	0,8	13,6	0,5
13	I. B.	1 J.	3710000	56	0,75	0,6	10,0	0,5
14	S. N.	1 J. 4 M.	3620000	51	0,70	3,6	15,6	3,3
15	S. K.	1 J. 7 M.	3950000	59	0,75	1,8	12,0	0,8
16	M. M.	1 J.	4120000	66	0,80	2,5	8,2	2,4
17	Y. M.	11 M.	3620000	58	0,80	1,6	28,0	7,6
18	K. Y.	5 M.	3110000	32	0,51	16,0	33,8	9,1
19	I. M.	1 J. 7 M.	3280000	47	0,72	1,6	8,0	3,2
20	K. A.	1 J. 11 M.	3690000	39	0,53	25,0	38,0	11,3
21	S. M.	11 M.	3990000	63	0,79	2,3	16,0	2,8
22	T. T.	9 M.	3290000	46	0,70	9,4	28,0	3,7
23	M. Y.	11 M.	3170000	52	0,82	11,6	41,4	4,2
24	S. K.	7 M.	3730000	62	0,83	3,5	16,0	1,4
25	I. A.	2 J. 7 M.	4220000	62	0,73	0,3	12,0	4,5
26	M. K.	1 J. 9 M.	3860000	58	0,75	0,8	11,0	0,7

[1] *Anmerkung des Herausgebers:* Die Befunde bei 30 weiteren Fällen sind gleichartig und wurden der Ersparnis wegen nicht abgedruckt.

Bemerkungen: Als Färbungsmethode für die basophil-granulierten Erythrocyten verwendeten wir die *Manson*sche Methode. Die Reticulocyten wurden mit der Nilblausulfat-Methode gefärbt. Die Technik der Reticulocytenfärbung gestaltet sich wie folgt: man sticht mit einer gewöhnlichen Nadel in den Ohrlappen. Auf den Objektträger, der vorher mit 0,1% Nilblausulfatlösung betropft wird, kommt ein Tröpfchen frischen Blutes. Dies wird gut vermischt. Das Präparat wird sofort mit einem gewöhnlichen Immersionssystem betrachtet. Gewöhnlich bestimmt man, wieviele supravital-granulierten Elemente auf 5000—10000 Erythrocyten kommen und berechnet ihren Prozentgehalt.

rasche Neubildung der Erythrocyten durch das Knochenmark und Ausstoßung junger unreifer Formen statt. Die Blutveränderung bei infantiler Bleianämie ist ein konstantes und wichtiges Symptom. Das Blutbild zeigt in leichten Fällen nur eine Herabsetzung des Blutfarbstoffgehaltes und eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen, daher niedriger Färbeindex. Außerdem beobachtet man eine starke Vermehrung der Reticulocytenzahl und Auftreten von basophil granulierten Erythrocyten. In mittelschweren sowie schweren Fällen treten auch Poikilocytose, Anisocytose, ferner Polychromasie auf. In vorstehender Tab. 1 sind die Ergebnisse der Blutuntersuchungen von 26 Fällen infantiler Bleianämie niedergelegt, die vom Juni 1932 bis Dezember 1932 in unserer Klinik zur Beobachtung kamen.

Es ist im allgemeinen anerkannt, daß die Erythrocyten bei chronischer Bleivergiftung eine verstärkte Resistenz zeigen. So haben wir in 15 Fällen von infantiler Bleianämie die Resistenz der Erythrocyten untersucht. Um die Resistenz der Erythrocyten bestimmen zu können, verwendeten wir, wie üblich, hypotonische NaCl-Lösung. Die Ergebnisse sind in Tab. 2 niedergelegt.

Aus der Tab. 2 ergibt sich, daß sich die Erythrocytenresistenz bei infantiler Säuglingsanämie verstärkt.

Tabelle 2.

Nr. der Fälle	Name	Alter	Datum	Erythrocytenresistenz bei hypoton. Salzlösung (%) minimale Resistenz	Maximale Resistenz
54	Y. Ch.	1 J. 11 M.	18. XI. 1932	0,38	0,22
55	F. K.	1 J.	5. XII. 1932	0,40	0,24
56	U. K.	3 J. 11 M.	5. XII. 1932	0,44	0,26
57	M. T.	3 J. 10 M.	8. I. 1933	0,38	0,24
58	N. A.	1 J. 10 M.	10. I. 1933	0,40	0,24
59	M. H.	5 M.	16. I. 1933	0,40	0,24
60	N. M.	1 J. 4 M.	7. II. 1933	0,40	0,22
61	M. K.	2 J.	8. II. 1933	0,42	0,24
62	T. H.	2 J. 3 M.	8. II. 1933	0,46	0,26
63	T. K.	1 J. 4 M.	28. III. 1933	0,42	0,26
64	K. S.	1 J. 8 M.	19. IV. 1933	0,46	0,26
65	M. Y.	1 J. 9 M.	20. IV. 1933	0,38	0,22
66	Y. M.	1 J. 4 M.	22. IV. 1933	0,38	0,26
67	T. M.	10 M.	22. IV. 1933	0,44	0,26
68	F. T.	2 J. 1 M.	22. IV. 1933	0,44	0,26

Zusammenfassung.

In Japan gibt es eine besondere Form von Anämie bei Brustkindern, die eine gewisse Zeit lang mit bleihaltiger Muttermilch genährt werden. Diese Anämieform nimmt ätiologisch eine besondere Stellung in der Anämie im Säuglings- und Kleinkindesalter ein.

Osaka (Japan), Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Kinderklinik Halle a. d. S. — Vorstand: Professor *Goebel*.)

Stoffwechseluntersuchungen bei Glykogenspeicherkrankheit.

Von
Wilhelm Hertz.

Mit 3 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 11. September 1933.*)

I. Stickstoff-Stoffwechsel.

An anderer Stelle[11] hat Verf. über die 4jährige klinische Beobachtung eines 11 Jahre alten glykogenspeicherkranken Jungen berichtet, der eine dem hypophysären Zwergwuchs sehr nahestehende Körperform aufweist. Auch über den Kohlehydratstoffwechsel dieses Kranken ist ausführlich berichtet worden zusammen mit *Biedermann*[11] (Kinderklinik Jena), der einen ähnlichen Fall untersuchen konnte. Auf die in letzter Zeit häufiger erfolgten Beobachtungen über Glykogenspeicherkrankheit ist bereits eingegangen, so daß wir uns hier mit dem Hinweis auf das Schrifttum begnügen[1–13].

So ausführlich bei den Glykogenspeicherkranken über den vor allem gestörten Zuckerstoffwechsel gearbeitet worden ist, so wenig wissen wir über den N-Stoffwechsel. Über Besonderheiten im Fetthaushalt haben neuerdings *Beumer* und *Loeschke*[13] wertvolle Beiträge geliefert.

Da unser Kranker H. einen besonders hohen Ruhe-Nüchternumsatz (+ 79 bis 120%) zeigt (*Sylla-Hertz*[12]), so ist es beinahe erstaunlich, daß im N-Umsatz nichts sicher Krankhaftes zu finden ist. Aus diesem Grunde sind die Befunde einer Mitteilung wert.

Die Beurteilung des Gesamternährungszustandes des Kindes H. und seine Verfolgung durch 3 Jahre hindurch zeigt zwar, daß der N-Ansatz erheblich zu wünschen übrigläßt. Er ist aber vorhanden, nur in geringerem Ausmaß. Um Wiederholungen zu vermeiden, geben wir in folgender Tabelle außer den N-Bestimmungen auch noch die der Säuren und Basen im Urin wieder, obwohl diese erst in einem späteren Abschnitt abgehandelt werden.

Die unserem Kranken verabreichte Kost war gemischt und nach dem Gehalt an Eiweiß, Fett, Kohlehydraten und dem Calorienwert

sicher gleichmäßig zusammengesetzt. Es muß betont werden, daß dem Patienten erst freie Wahl für die Menge und Art seiner Nahrung gelassen wurde. Nachdem diese festgestellt war, wurde eine entsprechende Standardkost verabreicht. Das Kind hielt mit dieser Nahrung sein Gewicht und fühlte sich wohl dabei. Nachdem diese gleichmäßig zusammengesetzte gemischte Kost 8 Tage gegeben war, begannen die Urinuntersuchungen. Die Nahrung bestand z. B. am 17. I. 1932 aus 36,5 g Eiweiß, 61,0 g Fett, 112,4 g Kohlehydraten, zusammen 1188 Calorien. Für den etwa 20 kg schweren Patienten ergibt sich daraus ein Energiequotient von fast 60 und eine N-Zufuhr von 5,84 g täglich. Von dem aufgenommenen N wurde 4—4,5 g = 68—77% wieder mit dem Harn ausgeschieden. Dieser Betrag stimmt annähernd mit der Angabe von *Lafayette B. Mendel*[18], daß 80% des Stickstoffes mit dem Harn, 20% mit dem Kot ausgeschieden werden. Leider haben wir nicht auch noch den Kot verarbeitet, weil ursprünglich nur der Säurebasengehalt des Urins interessierte. Da wir aber wissen, daß der Junge zur Zeit gar keinen echten Körperansatz zeigt, so kann der N-Ansatz außer Betracht gelassen werden und der Rest von 23—32% N (= 1,3—1,8 g N täglich) auf den Kot bezogen werden. Zur Frage der Ausnutzung des zugeführten Eiweißes muß ergänzt werden, daß von den 36,5 g Eiweiß nur 23,6 g aus Fleisch bzw. rohem Schinken und 1 Ei bestanden, somit nur 3,76 g gut ausnutzbarer N aufgenommen wurde. Die übrigen 2 g N — über $^1/_3$ des zugeführten N — verteilen sich auf Brot, Obst und Gemüse, Kartoffeln, die wesentlich schlechter ausgenützt werden. Bei grober Schätzung würden in diesem Falle 10—30% dieses N ausgenützt sein unter der Voraussetzung, daß der animalische N der Nahrung restlos resorbiert wurde, was natürlich auch nicht zutrifft. Doch haben wir auf diese Weise einen ungefähren Überblick über die Resorptionsverhältnisse bekommen. *Jedenfalls ist mit Sicherheit ein übermäßig hoher N-Umsatz nicht vorhanden.* Dies ist besonders wichtig mit Bezug auf den hohen Grundumsatz, über den a. a. Stelle[12] noch genauer berichtet wird.

Leider wurde bisher in keinem anderen gleichartigen Fall der N-Stoffwechsel untersucht. Nur bei dem bekannten Fall Siegel von *Parnas* und *Wagner*[9], der durch die von Anfang an bestehende alimentäre Glykosurie und durch späteren Übergang in Diabetes aus dem Rahmen der bis jetzt bekannten Krankheitsbilder der Glykogenose herausfällt, wurde im Bilanzversuch bei eiweißarmer Kost ein täglicher N-Verlust von 2 g festgestellt und als für Kinder dieses Alters gehörig befunden. Diese Verhältnisse dürften sich mit denen bei unserem Patienten decken, der mit 5,8 g N unter den erwähnten Bedingungen sein Körpergewicht hielt, $^2/_3$ des N mit dem Harn, den Rest sehr wahrscheinlich mit dem Kot ausschied.

Tabelle 1*.

Datum und Temperatur	Urin ccm	N n/10 in 100 ccm Urin	N n/10 Tagesmenge	NH_3 n/10 in 100 ccm Urin	NH_3 n/10 Tagesmenge	Amino-N n/10 in 100 ccm Urin	Amino-N n/10 Tagesmenge
15.–16. I. 32. 36,8—37,6°	*410* Sp. E. — neutr.	780 ccm	3198 ccm 4,4772 g	56,0 ccm	229,6 ccm	34,0 ccm 0,0476 g	139,4 ccm 0,1952 g
16.—17. I. 37,6—36,4° 37,2°	*365* schw. alk.	830 „	3029,5 ccm 4,242 g	68,0 „	248.2 „	20,0 ccm 0,0280 g	73,0 ccm 0,1022 g
17.—18. I. 37—*38,8*°	*595* schw. sr. Sp. E. —	503 „	2993 ccm 4,19 g	62,0 „	368,9 „	8,0 ccm 0,0112 g	47,6 ccm 0,0666 g
12 Stunden 18.—19. I. 37,4—37,8°	*200* E. Sp. — schw. sr.	615 „	[2770 ccm 3,878 g Ganzer Tag] 1230 ccm 1,722 g	80,0 „	160,0 „	24,0 ccm 0,0336 g	48,0 ccm 0,0672 g

* N-Bilanz (siehe Text), Säure-[Basen]-Urinanalysen bei Glykogenspeicher-

Große Wichtigkeit hat die Untersuchung des Aminosäurestoffwechsels bei einem Krankheitsbild, das auf den ersten Blick wie eine Lebererkrankung aussieht. Zu diesem Zwecke wird die perorale Gabe von Aminosäure und die Bestimmung der im Harn wieder ausgeschiedenen Menge seit langem geübt. Da die rein dargestellten Aminosäuren noch sehr teuer sind, so haben zuerst *Kinnberg*[19] und *Damask*[20], neuerdings wieder *R. Mancke*[21] sie durch die billige Gelatine ersetzt, die annähernd 25% Glykokoll enthält, das bei Leberkranken leicht in den Harn übergeht. Wir verabfolgten unserem Kranken die Hälfte der für Erwachsene angegebenen Gelatine und Wassermenge, also 25 g in 250 ccm, mit anschließender weiterer Wasserbelastung in derselben Höhe*.

In dem in 4-Stunden-Portionen gesammelten Harn wurde der Aminostickstoff nach *Folin* und *Berglund*[23] colorimetrisch bestimmt. Die leeren Säulen auf den Kurven geben den in jeder 4-Stunden-Menge ausgeschiedenen Amino-N in Milligramm an, die schraffierten Säulen den absoluten Wert für Vortag und Nachperiode, deren auf 4 Stunden berechneter Wert außerdem als leere Säule markiert ist. Die hineingezeichnete Kurve stellt die Amino-N-Konzentration für jede einzelne Harnmenge in Milligramm auf 100 ccm Urin dar. Es ist deutlich, daß eine vermehrte Amino-N-Ausschwemmung nicht stattgefunden hat (Kurve 1 und 2), wie dies bei akuten und chronischen Leberleiden, ins-

* Am Vorabend wurde entsprechend 500 ccm Tee verabfolgt; vgl. *Mancke*, l. c.

Tabelle 1*.

ureüberschuß n/10 in ccm Urin	Tagesmenge	A + NH_3 n/10	A + NH_3 / N · 100	Cl′ ccm n/10 in 100 ccm Urin	Cl′ ccm n/10 in Tagesmenge	PO_4''' ccm m/10 in 100 ccm Urin	PO_4''' ccm m/10 in Tagesmenge
ccm	49,2 ccm	278,8	8,7	155,0 ccm	635,5 ccm	27,2 ccm	111,5
..	52,9 „	301,1	9,9	140,0 „	511,0 „	25,6 „	92,4
„	125,0 „	493,9	16,5	140,0 „	833,0 „	24,3 „	144,6
..	48,0 „	208,0	16,9 (16,9) (15,0)	70,0 „	140,0 „	49,0 „	98,0

krankheit. Kind H.

besondere auch bei der Lebercirrhose der Fall ist (Kurve 3). Unser Kranker war natürlich vordem einige Tage eiweißarm ernährt. Warum im 2. Versuch eine soviel größere Amino-N-Menge in Vor- und Nachperiode ausgeschieden wurde, vermögen wir nicht zu sagen. Vielleicht steht die Nachwirkung der bis 3 Tage vor der letzten Gelatinebelastung verabfolgten Salmiakmedikation, die wir a. a. O. erwähnten, damit in Zusammenhang. Der Ammoniak wurde vor der Amino-N-Bestimmung peinlich aus dem Urin entfernt. Vor und nach der Gelatinebelastung wurden jeweilig fast dieselben Mengen an Amino-N ausgeschieden, am besten an den 4-Stunden-Werten zu Anfang und Ende des Versuches erkennbar.

Der Fall *Biedermanns*[11], in der Medizinischen Klinik Jena untersucht, zeigte bei der gleichen Belastungsprobe ebenfalls keine stärkeren Schwankungen des Amino-N-Gehaltes im Harn.

Weiter haben wir das *Verhältnis von Amino-N* zum *Harn-N bei unserem Fall als gehörig* befunden (Tab. 1). Nur einmal trafen wir einen etwas hohen Wert von 4,3%, der aber von *Goebel*[24] für Kinder dieses Alters als normal gewertet wird. Im übrigen bewegte sich das Verhältnis um den als Norm angegebenen Wert von 2,5%. Diese Amino-N-Bestimmungen wurden nach der Originalvorschrift von *Sörensen*[25] titrimetrisch ermittelt und der anderweitig gefundene Harn-Ammoniak davon in Abzug gebracht. Auf diese Weise führten wir auch einen 3. Gelatinebelastungsversuch durch (Kurve 1).

Gelatinebelastungsversuche (Aminosäurebestimmung im Harn).

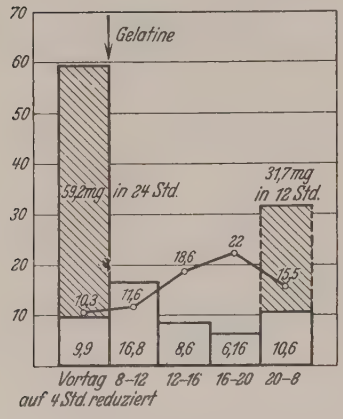


Abb. 1. Sehr heißer Tag; viel geschwitzt.

Vortag: 59,2 mg Amino-N
Versuchstag: 63,3 mg ,,

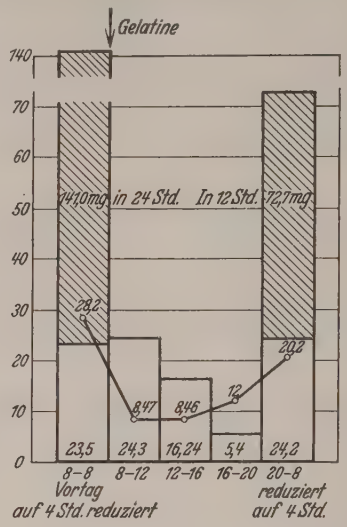


Abb. 2.

Vortag: 141 mg Amino-N
Versuchstag: 118 mg ,,

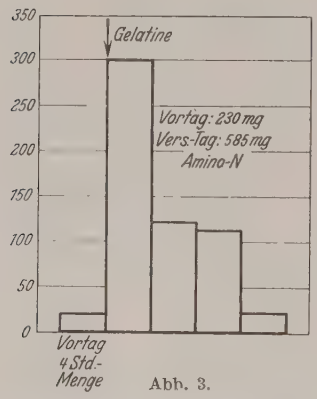


Abb. 3.

Abb. 3. Aminosäureausscheidung bei *Lebercirrhose* nach *R. Mancke* (Münch. med. Wschr. **1931**, S. 1431, Abb. 3). 5 fach verkleinert.

Zeichenerklärung:

Leere Säulen: mg Amino-N in 4 Std.
Schraffierte Säulen: mg ,, ,, 12 u. 24 Std.
Kurve: mg ,, ,, 100 ccm Urin

Für unseren und *Biedermanns* Fall können wir also eine Störung im Stickstoff-, insbesondere im Aminosäurehaushalt, wie er bei Lebercirrhose vorkommt, *sicher ablehnen*. Daraus lassen sich nun auch gewisse Schlüsse auf eine ungestörte Harnstoffbildung ziehen. Durch *Folin* und *Berglund*[23] ist bekannt, daß nach Aminosäurebelastung der Blutharnstoff erst dann ansteigt, wenn der Amino-N im Blut bereits wieder abnimmt. Man glaubt, daß aus diesem Nacheinander der Konzentrationsverschiebungen im Blut die Umwandlung des einen Stoffes in den anderen in den Geweben, vorzüglich der Leber, zu ersehen sei.

Diese Verhältnisse lassen sich mit genügender Genauigkeit auch durch die Aminosäurebestimmung in den verschiedenen Harnportionen erfassen.

Das schon mehrfach erwähnte Kind Siegel (*Parnas* und *Wagner*) zeigt außer den übrigen erwähnten Abweichungen auch gegenüber zugeführten Aminosäuren ein *anderes* Verhalten: Auf Peptondarreichung erheblich vermehrte Ausscheidung der Aminosäure im Harn (positive *Labbé*sche Probe). Von *Parnas* und *Wagner* wird betont, daß dieses die einzige Abweichung im N-Stoffwechsel sei. Immerhin rückt auch in diesem Punkte der Fall wesentlich von den bisher beschriebenen Fällen von Glykogenspeicherkrankheit ab. Hier müssen weitere Untersuchungen an größerem Material einsetzen!

Endlich haben wir auch das *Kreatin-Kreatininverhältnis im Harn* untersucht. Es war nicht vorauszusehen, wie dieses ausfallen würde. Wir weisen auf die unten angegebenen Vergleichsbefunde bei verschiedenartigsten Störungen hin. Wir fanden bei gemischer Kost in der Tagesurinmenge (655 ccm) unseres Kranken H. am 22. XI. 1932 0,0855 g% = 0,560 g vorgebildetes Kreatinin, 0,0260 g% = 0,1703 g Kreatin (aus dem Gesamtkreatinin berechnet). Das Aceton wurde natürlich vor der Bestimmung aus dem Urin entfernt. In *Czerny-Kellers* „Ernährung des Kindes" **2**, 562 wird nach *Folin* und *Denis* bei gemischter Kost vom Kinde eine tägliche Ausscheidung von 219—643 mg Kreatinin und 96—258 mg Kreatin angegeben. *Cutter* und *Morse* fanden u. a. (Tab. 54, l. c.) bei einem

8jährigen	Kinde	0,55	Kreatinin	0,110	Kreatin
12 „	„	0,76	„	0,510	„
11 „	„	0,87	„	0,570	„

Harding u. *Gaebler* (Tab. 55) für 9—9½ Jahre u. a. 0,524 Kreatinin und 0,187 Kreatin.

Der sog. „Kreatininkoeffizient" würde allerdings bei unserem kleinen Kranken mit 28,0 erheblich über dem von *Harding* und *Gaebler* angegebenen von 18,0 für 9—9½ Jahren liegen.

Doch liegen wegen der Wachstumsstörung bei unserem Kranken besondere, einstweilen schwer zu beurteilende Verhältnisse vor. Wichtig ist aber, daß trotz der nicht sehr bedeutenden Muskelmasse und trotz der schon erwähnten Hypotonie der Muskulatur bei dem Kinde die Kreatin-Kreatinin-Ausscheidung so groß ist, nämlich in der Nähe der angegebenen Maximalwerte.

Da die Stoffwechselstörung bei der Gl.Sp.K. besonders von *v. Creveld* mehrfach mit dem acetonämischen Erbrechen in Vergleich gesetzt wird, sei hier erwähnt, daß *Mellanby** im „Anfall" bei einem 6jährigen Jungen bis *0,7 g Kreatin* in 24 Stunden fand, in der anfallsfreien Zeit nur 0,07—0,24 g. Die Kreatininwerte waren im Anfall eher niedriger.

* Zit. nach *Czerny-Keller.*

*Frontali** konnte bei Kindern mit Chorea minor die Kreatinurie durch Zuckergaben heruntersetzen. *Ederer** fand bei einem Fall von Infantilismus und einem anderen von Dystrophia adiposogenitalis und hypophysärem Zwergwuchs die Kreatininausscheidung herabgesetzt. Wir führen hier nur die wichtigsten Vergleichsversuche an. Es läßt sich bei den verwickelten Stoffwechselstörungen und noch ungeklärten endokrinen Verhältnissen bei unserem Kranken bis jetzt nicht sagen, welche Umstände hier zusammenwirken und maßgebend sind. Sehr wohl könnten sich 2 Störungen in ihrer Auswirkung auf die Kreatinkörperausscheidung kompensieren: Der noch a. a. O. zu besprechende „hypophysäre Zwergwuchs" und die Störung im Zuckerhaushalt mit Acetonurie. Einstweilen ist dieses nicht mehr als eine Fragestellung!

II. Säure-Basenhaushalt.

Schon bevor *van Creveld*[1] seinen gut durchgearbeiteten Fall von Glykogenose veröffentlichte, hatten wir uns eingehend dem Studium des Säure-Basenhaushaltes unseres Kranken gewidmet. Die starke Entkalkung der Knochen und ihre starke Deformierung, wie sie besonders an der Genu valg.-Bildung und auf den Röntgenbildern an den Fibulae zu sehen ist, das eigentümliche zeitweise Auftreten von Aceton, das jedoch immer sehr unregelmäßig und nur zeitweise stärker war, ließen sehr daran denken, daß eine Acidose stärkeren Grades vorliege. Aus dem Auftreten von Aceton ist ja nicht ohne weiteres auf eine Acidose zu schließen. Deshalb untersuchten wir zunächst die anorganischen Bestandteile des Serums auf ihren Gehalt an sauren und basischen Anteilen. *Schiff, Bayer* und *Karelitz*[26] sowie *Nitschke* und *Meyer zu Hörste*[27] haben sehr anschaulich die Veränderungen der Säure-Basenbilanz im Säuglingsserum bei verschiedenen Arten der Acidose dargestellt.

Eigene Ergebnisse. Das CO_2-Bindungsvermögen des Plasmas, das ja nur im Rahmen der übrigen Untersuchungen zu verwerten ist, fand sich bei wiederholter Untersuchung normal: 50,36 Vol.-%, bis leicht herabgesetzt: 42 Vol.-% CO_2. Bei Kindern werden Normalwerte von 46—63 Vol.-% CO_2 gerechnet (*Pincussen*), bei Erwachsenen 53 bis 77 Vol.-%. Methode der Bestimmung nach *van Slyke*. Weiter wurden bestimmt Chlor im Serum titrimetrisch (Methode bei *Pincussen*). Säurelöslicher Phosphor im Serum nach *Fiske* und *Subbarow*[28] colorimetrisch. Calcium im Serum nach *de Waard*. Gesamtbasen im Serum nach *Stadie* und *Roß*.

Gefunden wurden im Serum vom 28. X. 1931:

Cl	350,0 mg%	= 100,0 Milliäquival.	(normal 106 n. *Mandel* und *Steudel*)
CO_2	50,36 Vol.-%	= 22,5 „	(„ 23 „ *Nitschke*)
P	3,16 mg%	= 1,8 „	

* Zit. nach *Czerny-Keller*.

Gesamtsäure im Serum . . . 124,3 Milliäquival.
Gesamtbasen „ „ . . . 140,6 „
Anionendefizit . . . . . 16,3 Milliäquival. (norm. 20 Milliäquival.)

Zu anderer Zeit fanden sich 148,2 Milliäquival. Gesamtbasen und völlig normales Anionendefizit vom 20 MA. Als normaler Chlorwert werden von *Hammersten* 356 mg% angegeben, von *Mandel* und *Steudel*[30] 376 mg%. Der von uns gefundene Chlorgehalt des Serums ist also nicht wesentlich verändert gegenüber der Norm. Das gleiche gilt für das sog. Anionendefizit, das bei Erwachsenen 19—20 Milliäquival., bei Säuglingen und Kindern öfter auch zwischen 9 und 15 M.A. gefunden wird. Eine wesentliche Erhöhung des Anionendefizits hätte auf stärkere Vermehrung der organischen Säuren im Blutserum hingedeutet, die gerade in unserem Falle von großer Bedeutung gewesen wäre, da sie einen Fingerzeig für Art und Richtung des Stoffwechsels gegeben hätte. Als ebenso aufschlußreich ist das *Fehlen* einer Anhäufung sauerer organischer Stoffwechselschlacken im Blut zu betrachten. Das Serumphosphat ist an der unteren Grenze der Norm für dieses Alter und kann nicht mehr sicher für eine Rachitisdiagnose verwendet werden. Serumkalk mehrmals bestimmt, war normal am 22. IX. 1931: 9,6 mg% Ca.

Die Gesamtbetrachtung dieser Analysen ergibt keinen Anhalt für das dauernde Bestehen einer stärkeren, nennenswerten Acidose weder organisch noch anorganisch. Man kann höchstens von gelegentlicher Neigung zur Acidose sprechen, wenn man die zuweilen leicht herabgesetzte Alkalireserve des Plasmas berücksichtigt. Um diese Fragen weiter zu klären, sind ausgedehnte Urinanalysen ausgeführt worden. Die Bedingungen, unter denen diese Untersuchungen vorgenommen wurden, sind im Abschnitt über N-Stoffwechsel S. 589 bereits wiedergegeben. Es handelt sich um dieselbe Versuchsreihe. Die schon erwähnte Tab. 1 S. 591 gibt N, Ammoniak, Aminosäurestickstoff (Titr. nach *Soerensens* Originalmethode[25]) und Säureüberschuß nach *J. Brock*[32] in Kubikzentimeter $^{n}/_{10}$-Lösung ausgedrückt wieder, außerdem N und Aminosäure-N auf Gramm umgerechnet. Ammoniak und „Säureüberschuß" werden wie üblich zusammen gerechnet als „Gesamtsäureausscheidung" ($A + NH_3$) und im Verhältnis zur N-Ausscheidung beurteilt als $\frac{A + NH_3}{N} \cdot 100$ (*György*[34]). In den ersten beiden Untersuchungstagen verändert sich dieser Quotient ebenso wie die Gesamtsäureausscheidung nur wenig. Die Verhältnisse entsprechen durchaus dem, was man bei Bettruhe als „normal" erwartet hätte. (Das Kind lag wegen Oberschenkelfraktur im Streckverband). An den beiden folgenden Tagen steigt der Quotient der letzten Säule plötzlich beinahe auf das Doppelte, und zwar nimmt sowohl die NH_3-Ausscheidung wie der Säureüberschuß beträchtlich zu, während der Gesamt-N nur wenig

absinkt. Diese Verhältnisse bleiben auch noch am folgenden Tage so, an dem nur in der Halbtagsmenge die erwähnten Bestimmungen ausgeführt wurden, weil die Zeit drängte und die Vorperiode für eine Gelatinebelastung angesetzt werden mußte. In der 2. Halbtagsmenge des Urins wurden aber die N-Bestimmungen fortgeführt. Sie ergaben wenig mehr als während der ersten Tageshälfte, so daß insgesamt an diesem Tage 3,878 g N ausgeschieden wurden. Die größte Differenz in den täglichen Urin-N-Quoten beträgt damit 0,6 g = 15% der mittleren täglichen N-Ausscheidung. Damit kann man sich bei einem biologischen Bilanzversuch durchaus zufrieden geben.

Das plötzliche Ansteigen der Gesamtsäureausscheidung am 18. I. steht zweifellos in Verbindung mit einer plötzlichen Fieberzacke, die mittags auftrat (38°), während morgens 37° gemessen wurden. Ein Infekt irgendeiner Art konnte nicht gefunden werden, wie im Krankenblatt ausdrücklich vermerkt ist. Ob die Temperaturerhöhung, die bis zum Abend verschwunden war, mit der an diesem Tage vorgenommenen Anlegung eines Gipsverbandes an Stelle des Streckverbandes etwas zu tun hat, ist schwer zu sagen. Jedenfalls wurde keine Narkose gemacht und auch jede unnötige Bewegung des Kranken vermieden. Daß das Kind bei der Gipsanlegung etwas erregter als sonst war, ist sehr wohl möglich. Ein Vergleich dieser Harnbefunde mit denen bei Stoffwechselgesunden im Fieber zeigt auch dort den Anstieg des NH_3 und des Säureüberschusses, begleitet von vermehrter Phosphatausfuhr, die im wesentlichen der Träger der freien H-Ionenausscheidung ist, während nach *Fasold*[33] die organischen Säuren auch bei vermehrtem Vorkommen im Harn nur wenig daran beteiligt sind. Wie geringfügig diese kurze Fieberperiode war, läßt sich außer dem völlig unbeeinträchtigten Befinden des Kindes — auch des Appetites! — aus der gleichbleibenden N-Ausscheidung im Harn ersehen. Zur Annahme einer schlechteren N-Resorption liegt kein Anlaß vor. Der Stuhl war unverändert gut geformt wie vordem und nicht vermehrt. Im Gegensatz zum Gleichbleiben der N-Ausscheidung ist die Säureausscheidung ($A + NH_8$) erheblich vermehrt. Erst dieser Gegensatz verändert den Quotienten $\frac{A + NH_3}{N} \cdot 100$, so daß der Eindruck zustande kommt, die Stoffwechselrichtung sei nach der sauren Seite verschoben. Würden größere N-Verluste, wie sie sogar präfebril oft vorkommen, zu verzeichnen sein, ohne daß schon die Säure- und Ammoniakvermehrung im Harn aufgetreten ist (sie kommt meist *später* als der N-Verlust zum Ausdruck), so könnte sogar der Eindruck einer alkalotischen Stoffwechselrichtung aus dem Quotienten ersehen werden (*György*[34]). Dies ist bei unserem Kranken nicht der Fall. Mit der Zurückhaltung, die die Beurteilung *einer* Versuchsperiode erfordert, hat man demnach den Ein-

druck, daß das Kind H. schon bei *geringfügigem Anlaß* einer einzelnen kurzdauernden Fieberzacke eine *vermehrte* Gesamtsäureausscheidung im Urin zeigt, die auf eine acidotische Stoffwechselrichtung deuten würde, während noch nicht einmal die N-Bilanz gestört wurde. Es ist also sehr wahrscheinlich, daß eine Neigung zu zeitweiliger Acidose besteht*.

Damit kommen wir bei Urin wie Serum bzw. Plasmaanalysen zu demselben Schluß.

Als weiteres Beispiel, wie der Stoffwechsel dieses Kindes auf „Mehrbelastung" hin reagiert, sei der Adrenalinversuch vom 4. VII. 1932 angeführt; es wurde die Einwirkung von 1 mg Suprarenin hydrochlor. auf den Gaswechsel untersucht. Der Grundumsatz stieg um 25% des Ausgangswertes[12] nach 1 Stunde. In einem gleichen späteren Versuch wurde die *Acetonkörperausscheidung* gesteigert gefunden, trotzdem die ungünstigsten Bedingungen für die Acetonbildung bestanden (künstliche anorganische Acidose). Es wird hier keineswegs Acidose mit Ketonurie gleichgesetzt. Was aber dargetan werden soll, zeigen weiterhin die Ergebnisse *van Crevelds*[1]. Die Ketonkörperbildung war in seinem Falle erheblich größer als in dem unseren. Die *alveoläre CO_2-Spannung* wurde *mehrmals deutlich herabgesetzt* gefunden *bei Untersuchung des nüchternen Patienten am Morgen, wenn der Urin viel Aceton enthielt*, das auf Adrenalingaben noch erheblich vermehrt ausgeschieden wurde, ebenso wie die β-Oxybuttersäure.

Beumer und *Loeschke*[13] fanden neuerdings eine Hypochlorämie bei ihrem Kranken als Zeichen einer Acidose. Dieses Kind hatte ziemlich viel Aceton im Urin. Der Fall unterscheidet sich also deutlich von dem unseren, besonders auch durch die sehr an Diabetes mellit. erinnernde Blutzuckerkurve nach peroraler Belastung. In der Hypochlorämie wie in der Lipämie dieses Kranken finden sich weitere Anklänge an diese Stoffwechselstörung. Darauf wird an anderer Stelle einzugehen sein.

III. Wasser- und Salzhaushalt.

Bei einer Störung im Kohlehydratstoffwechsel, die mit derartiger Lebervergrößerung wie bei der Gl.Sp.K. einhergeht, ist die Frage nach dem Wasserhaushalt des erkrankten Körpers eine Selbstverständlichkeit.

van Creveld[1] berichtet über verspätete Ausscheidung der zugeführten Wassermenge bei seinem Patienten, also eine sichere Störung des Wasserstoffwechsels.

Loeschke[2] hat keine diesbezüglichen Versuche angestellt. Er teilt nur mit, daß täglich 350—500 ccm Urin von dem 3jährigen normal-

* Bei einer früheren Vorstellung des Kindes auf der Tagung der Thür.-Sächs. Kinderärzte wurde mitgeteilt, daß ein Anhalt für eine Acidose nicht bestehe. Die späteren Untersuchungen führten nun, wie angegeben, zu dem Ergebnis, daß *zeitweilig* doch eine Acidose nicht auszuschließen ist.

gewichtigen Kinde entleert wurden. Das spezifische Gewicht war sehr hoch, 1030—1035, ohne daß reduzierende oder optisch aktive Substanzen nachgewiesen werden konnten.

Unshelm[4] vermerkt, daß das 1 Jahr 7 Monate alte Kind während des grippalen Infektes 1 Woche vor dem Tode 150—190 ccm Urin vom spez. Gewicht 1032—1037 ausschied. Der Befund hat für diese besonderen Umstände nichts Auffallendes.

Bei unserem Patienten wurden zu verschiedenen Zeiten Wasserbelastungsproben angestellt. 750 ccm Wasser, als Tee gereicht, wurden mit durchaus befriedigender Geschwindigkeit wieder ausgeschieden. Im *Volhard*schen Versuch am 4. XI. 1931 betrug die erste 4-Stunden-Menge 600 ccm; 855 für 24 Stunden. In den beiden anderen Versuchen zeigte sich ein Überschießen der Wasserausfuhr: 800—885 ccm (+ 6 bis 18%) in den ersten 4 Stunden, 860—1211 ccm (+ 14 bis 60%) für 24 Stunden, im letzten Fall also beträchtliche Mehrausscheidung. Eine Erklärung haben wir dafür nicht. Wir bewerten diesen Versuch gegenüber den beiden normalen Ergebnissen einstweilen nicht besonders hoch. Der Kurvenverlauf war jedesmal verschieden. Darin kann keine krankhafte Veränderung mit Sicherheit gefunden werden, da sich für den Stoffwechselgesunden auch hier kein einheitlicher Typ aufstellen läßt[31]. Verdünnungs- und Konzentrationsvermögen waren befriedigend. Diese Ergebnisse waren besonders wichtig wegen des leichten Eiweißbefundes im Harn des Kindes H. Außerdem prüften wir die Wasserausscheidung des Kranken nach Infusion von 300 ccm Normosallösung in die Cubitalvene. Leider wurde nicht gleichzeitig auch die Hydrämie verfolgt, so daß wir über die sog. „Schwammfunktion" der Leber (*Landau* und *v. Pap*) im vorliegenden Fall nur mit großer Zurückhaltung urteilen können. Die erwähnten Forscher fanden öfter eine verzögerte Wasserausscheidung bei gestörter Lebertätigkeit, besonders bei Icterus catarrhalis. Es kommt bei Cirrhose aber auch auffällig rasches Einsetzen der Diurese nach der Infusion vor mit dem Ergebnis einer erheblich überschießenden Harnmenge. So beobachtete *F. Goebel* einen 13jährigen Jungen mit Lebercirrhose, bei dem die Hydrämie in normaler Zeit verschwand, sogar überkompensiert wurde nach $^5/_4$ Stunden; die Ausscheidung übertraf nach 2 Stunden die Zufuhr um 33%. Im *Volhard*schen Versuch war dagegen die Wasserausscheidung verzögert. Das *glykogenspeicherkranke* Kind H. sonderte die intravenös verabfolgte Salzlösung (300 ccm) in ziemlich gleichmäßiger Weise wieder aus:

In der 1. Stunde	85 ccm
„ „ 2. „	80 „
„ „ 3. „	140 „
	305 ccm

Das spezifische Gewicht war stets 1016.

Mit der erwähnten Zurückhaltung kann hier also von einem normalen Wasserhaushalt gesprochen werden.

Erwähnenswert ist, daß der einzige Fall von Glykogenose mit sicherer Störung im Wasserhaushalt (*v. Creveld*) auch eine alimentäre Blutzuckerkurve zeigte, wie sie häufiger bei sicheren Leberschädigungen gefunden wird (ausgesprochen biphasisch), außerdem recht starke Acetonurie und deutliche Acidose. Gerade aber der Zustand dieses Kranken hat sich im Laufe der Jahre erheblich gebessert! *Biedermanns* Kranker zeigte eine ähnliche Blutzuckerkurve, jedoch sehr selten Aceton im Harn.

Über 1 Monat hin haben wir jede einzelne spontan gelassene Urinmenge* gemessen und das spezifische Gewicht geprüft, das im Morgenurin 1017—1025, meist 1020—1024 betrug, über Tag zwischen 1000 und 1024 schwankte. Die „Beweglichkeit" im Konzentrations- und Verdünnungsvermögen ist somit deutlich. Ein besonderer Ausscheidungstypus bezüglich der Urinmengen ließ sich nicht aufstellen. Die erste Morgenportion war meist die größte. Flüssigkeitszu- und -ausfuhr hielten sich recht gut die Waage. Das Körpergewicht schwankte wenig, selten einmal über 500 g. Dies konnte teilweise auf den Stuhl bezogen werden, der zuweilen 3—600 g pro Tag, zuweilen weniger ausmachte. Soviel man aus dem Gelatinebelastungsversuch bei dem Patienten *Biedermanns* ersehen kann, war auch hier keine gröbere Störung im Wasserhaushalt vorhanden. Doch bliebe dies näher zu prüfen. Daß Stickstoff, Kochsalz und H-Ionen bei gewöhnlichen Ansprüchen von unserem Patienten in ausreichender Weise mit dem Urin ausgesondert werden können, zeigt der besprochene Bilanzversuch im Abschnitt N-Stoffwechsel und Säure-Basenhaushalt. Daß dies bei der Gl.Sp.Kr. nicht immer so ist, verdeutlicht der Fall *Bischoffs*[6] mit seinen eigentümlichen Gesichtsödemen.

Eine einheitliche Störung des Wasser- und Salzhaushaltes kommt also bei der Gl.Sp.Kr. nicht vor. Wo eine solche Abweichung beschrieben wird, läßt sie sich einstweilen auch nicht auf ein bestimmtes „Stadium" der Erkrankung beziehen. Ob und in welchem Ausmaß endokrine Einflüsse mitspielen, bedarf noch dringend der Nachforschung.

Zusammenfassung.

1. Der N-Umsatz bei einem a. a. O. genau beschriebenen Fall von Glykogenspeicherkrankheit mit Zwergwuchs wurde nicht erhöht gefunden trotz einer auffälligen Steigerung des Grundumsatzes (79—120%).

2. Der Aminosäurestoffwechsel war normal: Sowohl der Hundertsatz dieser N-Verbindung vom Gesamt-N im Harn als auch die Gelatinewasserbelastung nach *Morawitz-Mancke*[22] zeigten nichts Auffälliges.

* Bei dem Kinde H.

Diesen Befunden kommt wegen der Abgrenzung gegen cirrhotische Lebererkrankungen Bedeutung zu, die bereits im Frühstadium durch die Belastungsproben erkennbar sein sollen. Auf den besonders gelagerten Fall Siegel von *Parnas* und *Wagner* wird hingewiesen.

3. Es besteht somit Übereinstimmung in dem Ausfall der Leberbelastungsproben mit Aminosäure (*Biedermann*, *Hertz*) einerseits und mit Insulin-Zucker-Wasser nach *Althausen-Mancke*[16] andererseits (*Biedermann*, *Hertz*). Im Einklang damit befindet sich *Beumer* und *Loeschkes* Feststellung, daß Glykogenspeicherkranke auf Fettbelastung einen lange Zeit erhöhten Blutfettspiegel zeigen im Gegensatz zu Lebercirrhosen.

4. Die Kreatin-Kreatininausscheidung war im Verhältnis zu der geringen Muskelmasse des kranken Kindes auffällig hoch. Die noch unklaren verwickelten Beziehungen zu verschiedenen Krankheiten, die sich mit der beschriebenen einigermaßen vergleichen lassen, werden erörtert.

5. Blutserum- und Harnuntersuchung ergaben bei besprochenem Fall von Glykogenose eine *zeitweilige* geringe *acidotische* Stoffwechselrichtung. Diese war erheblich ausgesprochener bei den Kranken von *Beumer-Loeschke* und *van Creveld*, die auch erheblich mehr Aceton mit dem Harn ausschieden.

6. In vorliegendem Fall war der Wasserhaushalt nicht nachweisbar gestört im Gegensatz zu anderen bisher beschriebenen Fällen (*van Creveld*, *Bischoff*).

7. Punkt 2 und 3 zeigen deutlich, daß es sich bei der Glykogenspeicherkrankheit *nicht um eine im eigentlichen Sinne erkrankte Leber handelt*, sondern um eine allgemeine Stoffwechselstörung, die die Glykogenspeichertätigkeit der Leber und anderer Organe in übertriebener Weise zur Geltung bringt. Das Stoffwechselgleichgewicht Glykose—Glykogen—Glykose—Milchsäure ist aus nicht bekannten Gründen zugunsten der Polymerisation verschoben, der Abbau gehemmt, sehr wahrscheinlich auch der Aufbau (vgl. Lit. 1, 10—12). Es wurde *bisher niemals eine vermehrte Urobilinkörperausscheidung bei Glykogenose gefunden.* Nach *Fischler*[14] ist diese aber das feinste Reagens auf eine Leberschädigung*! *Biedermann*[11] fand normale Verhältnisse bei intravenöser Bilirubinbelastung. Da pathologisch-anatomisch schon bei jungen Kindern (*Unshelm-Kimmelstiel*[10]) leichte „cirrhotische" Bindegewebsvermehrung in der Leber gefunden wurde, so bleibt abzuwarten, ob sich die erwähnten Stoffwechseluntersuchungen verallgemeinern lassen, oder ob sich herausstellen wird, daß nicht die Bindegewebsver-

* Auch nicht alle Fälle von Lebercirrhose haben eine vermehrte Urobilinkörperausscheidung (vgl. *Morawitz* und *Mancke*[22]). Die daraus sich ergebenden Fragestellungen können hier nicht weiter erörtert werden.

mehrung das Wesentliche ist, sondern der Anlaß, der dazu führt, nämlich die Art und Weise und der Grad der ursprünglichen (primären) Leberzellschädigung. So erhalten unsere Stoffwechselversuche unmittelbare Bedeutung für die Krankheitsforschung der eigentlichen Lebercirrhosen, die seit langem auf einem toten Punkt angelangt sind.

Literaturverzeichnis.

[1] *van Creveld*, Z. Kinderheilk. **52**, 299 (1931). — [2] *Loeschke*, Z. Kinderheilk. **53**, 553. — [3] *Thoenes*, Mschr. Kinderheilk. **48**, 515. — [4] *Unshelm*, Jb. Kinderheilk. **1932**, 258. — [5] *Gierke, E. v.*, Beitr. path. Anat. **1929**, 497 — Med. Klin. **1931**, 576 u. 611. — [6] *Bischoff, G.*, Z. Kinderheilk. **52**, 722. — [7] *Putschar*, Beitr. path. Anat. **90**, 222 (1933). — [8] *Schall*, Münch. med. Wschr. **1932**, 2078. — [9] *Wagner* u. Mitarbeiter, Z. exper. Med. **25**, 361 (1921); **45**, 490; **38**, 445 — Biochem. Z. **127**, 55. — [10] *Kimmelstiel, P.*, Beitr. path. Anat. **91**, 1 (1933). — [11] *Biedermann-Hertz*, Dtsch. Arch. klin. Med. (im Druck). — [12] *Biedermann, Hertz, Sylla*, unveröffentlicht. — [13] *Beumer* u. *Loeschke*, Münch. med. Wschr. **1933**, 377. — [14] *Fischler*, Physiologie und Pathologie der Leber. Berlin 1925. — [15] *Adler, A.*, Klin. Wschr. **1923**, 1981. — [16] *Althausen* u. *Mancke*, Dtsch. Arch. klin. Med. **170**, 294. — [17] *Klein, O.*, u. *E. Lang*, Münch. med. Wschr. **1926 I**, 187. — [18] *Lafayette B. Mendel*, Erg. Physiol. **11**. — [19] *Kinnberg*, Hygiea (Stockh.) **81**, 86 (1919). — [20] *Damask*, Z. klin. Med. **77**, 333 (1913). — [21] *Mancke*, Münch. med. Wschr. **1931**, 1430. — [22] *Morawitz* u. *Mancke*, Klin. Wschr. **1932**, 623. — [23] *Folin* u. *Berglund*, J. of biol. Chem. **51**, 395 (1922). — [24] *Goebel, F.*, Dtsch. Arch. klin. Med. **146**, 202 u. 206. — [25] *Henriques* u. *Sörensen*. Hoppe-Seylers Z. **63**, 27 u. **75**, 363. — [26] *Schiff, Bayer, Karelitz*, Jb. Kinderheilk. **118**, 17. — [27] *Nitschke, Meyer zu Hörste*, Jb. Kinderheilk. **121**, 111. — [28] *Fiske* u. *Subbarow*, J. of biol. Chem. **66**. 375. — [29] *Hammarsten*, Physiolog. Chemie **1926**. — [30] *Mandel* u. *Steudel*, Minimetrische Methodik der Blutuntersuchung. 1924. — [31] *Thannhauser*, Stoffwechsellehrbuch **1929**, 615. — [32] *Brock, J.*, Z. Kinderheilk. **39**, 41 u. Z. klin. Med. **101**. — [33] *Fasold*, Z. Kinderheilk. **49**, **50**, **51** (1930/32). — [34] *György*, Z. exper. Med. **43**. — [35] *Horsters*, In Abderhaldens Handbuch der physiologischen Arbeitsmethoden **5**, 9. — [36] *Landau* u. *v. Pap*, zit. nach *Horsters*[35], S. 207.

Halle a. d. S., Kinderklinik.

(Aus der Universitätskinderklinik Jena. — Vorstand: Prof. *Ibrahim.*)

Zur Problematik der Stoffwechselvorgänge beim kindlichen acetonämischen Erbrechen.

I. Mitteilung.

Acetonämisches Erbrechen und Hypochlorämie.

Von

Dr. med. **H. Biedermann** und Professor Dr. med. **Duken.**

(*Eingegangen am 19. September 1933.*)

Im Jahre 1914 brachte *Zade* eine Literaturzusammenstellung über letal verlaufene Fälle von kindlichem acetonämischen Erbrechen. Unter den 14 aufgefundenen einschlägigen Beobachtungen schienen ihm nur 6 diagnostisch einwandfrei gesichert zu sein. In neuerer Zeit mehren sich die Mitteilungen, zunächst von amerikanischen, dann auch von deutschen Autoren (*Curschmann, Feer, Goebel, Heymann, Wolff*), die auf Grund eigener Erfahrungen zur Vorsicht in der Prognosestellung bei diesem Leiden mahnen. Die Gesamtzahl der neuerdings beobachteten Todesfälle ist, wie aus persönlichen Umfragen in einzelnen Kliniken hervorzugehen scheint, nicht gerade als sehr gering zu veranschlagen, weil nur ein Teil von ihnen bekanntgegeben worden ist. Wird der Versuch gemacht, sie in der Zeitfolge zu überblicken, so entsteht der Eindruck, daß die Todesfälle sich in den letzten Jahren in doch vielleicht auffälliger Weise häufen. Wir werden später versuchen, diese Erscheinung zu deuten.

Der traurige Ausgang, den die Erkrankung an acetonämischem Erbrechen manchmal nimmt, mußte bisher auf den Arzt besonders niederdrückend wirken, weil er die ganze Katastrophe sich recht oft aus einer bloßen Erregung entwickeln sah, ohne dabei eine richtige Vorstellung über die einsetzenden Stoffwechselvorgänge zu haben. Freilich sind wir auch heute noch nicht in der Lage, das Leiden genetisch voll zu überblicken, aber wir verfügen doch über einige Feststellungen, die uns den Entwicklungsgang der schweren Stoffwechselkrisen beim acetonämischen Erbrechen verständlich erscheinen lassen. In dieser Beziehung sind die Beobachtungen von *Becker, Hallermann, Karger, Volkmann, Salomonsen* sowie *Wegner* recht bedeutungsvoll, nach denen bereits geringe Erregungen bei manchen Kindern dazu führen können, daß Aceton ausgeschieden wird, und zwar auch ohne Erbrechen. Der Grad der Acetonurie ging bei den angestellten Untersuchungen dem Grad der Erregung der Kinder parallel, er war aber bis zu einem ge-

wissen Grade unabhängig von etwa zuvor verabfolgten Kohlehydraten. Wir kommen auf die Frage des Kohlehydratstoffwechsel in einer zweiten Mitteilung zurück.

Bei den beobachteten Todesfällen ist es, wie auch *Ibrahim* hervorhebt, besonders aufgefallen, daß sich ein schwerer Kräfteverfall der Kinder unter Bewußtlosigkeit, Fieber und Krämpfen erst dann einstellte, nachdem das Erbrechen zum Stillstand gekommen und die Exsiccose beseitigt war. Diese Erfahrung wurde verständlicherweise Veranlassung zur Aufstellung verschiedenartiger Vermutungen über die Folgeerscheinungen des schweren Erbrechens. Auf alle Fälle scheint in ihr der Ausdruck einer primären oder einer sekundär entstandenen Stoffwechselstörung hervorzutreten, die auch dann noch sich auszuwirken vermag, wenn das Erbrechen, die wesentliche Erscheinung des ersten Krankheitsverlaufes z. B. durch die von *Bessau* angegebene und als zweckmäßig erkannte Luminalbehandlung aufgehoben worden ist.

Durch einen Vortrag von *Klinke* (42. Tag. d. Dtsch. Ges. f. Kinderheilk. 1931) ist das Krankheitsbild des acetonämischen Erbrechens Gegenstand einer größeren Aussprache geworden, die aber eine endgültige Klärung der verschiedenen vorliegenden Fragen nicht herbeiführen konnte. *Klinke* hat den Versuch unternommen, Aufschluß über die Stoffwechselvorgänge bei dieser Krankheit zu gewinnen, wobei er besonders die Frage der Acidose beim acetonämischen (ketonämischen) Erbrechen einer Analyse unterzogen hat. Er erinnert daran, daß die auf dem Boden einer akuten Kohlehydratverarmung des Körpers entstehende, organische Acidose mehrfach sichergestellt sei, und doch beobachte man bei den befallenen Kindern recht häufig nicht das klinische Bild der Acidose, ja es seien sogar einige Male tetanische Symptome hervorgetreten. Die eigenen Untersuchungen führten ihn zu dem Ergebnis, „daß durch das Erbrechen von saurem Magensaft gleichzeitig eine anorganisch bedingte Alkalose geschaffen wird, so daß gewöhnlich keine Reaktionsverschiebungen im Blut nachgewiesen werden können. Sowohl die Kohlehydratverarmung wie der Chlorverlust rufen aber eine Ketonämie hervor, die das Erbrechen weiter unterhält. Es ist deshalb notwendig, außer Zucker auch Chlor zuzuführen, und zwar in Form von HCl, da ja saurer Magensaft verlorengegangen ist. Die Medikation wurde klinisch mehrfach erprobt und zeitigte gute, manchmal schlagartige Erfolge — auch dort, wo mit reiner Zuckertherapie und Beruhigung kein Erfolg zu erzielen war".

Klinke war in der Lage, an 3 Kindern mit acetonämischem Erbrechen Serum- und Urinanalysen durchzuführen. Es fand sich während des Erbrechens im Serum (und in den Blutkörperchen) eine absolute Verarmung an Chlor. Die Basenwerte und p_H im Serum waren normal hoch. Der CO_2-Gehalt war erniedrigt, organische Säuren stark vermehrt. Aus

den Urinwerten, die eine stark verminderte Chlorausscheidung zeigten, wie auch aus den Serumwerten hat *Klinke* den starken Chlorbedarf des Körpers abgelesen und dementsprechend seine Behandlung eingestellt.

Die von *Klinke* bei diesen Analysen gefundene Hypochlorämie, die natürlich in keinem ätiologischen Zusammenhang mit der auslösenden Krankheitsursache steht, sondern als eine Folgeerscheinung des Erbrechens aufzufassen ist und schon aus diesem Grunde nicht immer in den gleichen Graden wird nachgewiesen werden können, ist auch von anderer Seite bestätigt worden. Sie führte zu der zunächst richtigen Folgerung, die Chlorverarmung des Körpers mit einer Chlorzufuhr zu behandeln. Bei diesem Vorgehen legte *Klinke* wegen des erfolgten Säureverlustes und der daraus drohenden Gefahr der Alkalose und Tetanie, den Hauptwert seiner Behandlung darauf, die Chlorzufuhr durch orale Salzsäureverabfolgung vorzunehmen. Es ist diese Art der Behandlung bereits 1923 von amerikanischer Seite (Mayo-Klinik) bei starken Brechzuständen Erwachsener wegen der entstehenden Alkalose erprobt und mit Erfolg angewandt worden.

In der dem Vortrage folgenden Aussprache hob *Nitschke* bereits hervor, daß es ihm nicht wahrscheinlich sei, daß durch wenige Tropfen Salzsäure, wie *Klinke* sie angewendet wissen will, ein etwaiger Cl-Verlust des Körpers ausgeglichen werden könne. Diese Annahme gewinnt an Sicherheit, wenn noch berücksichtigt wird, daß in vielen Fällen die verabfolgte Salzsäure mindestens zu einem Teil wieder erbrochen wird. Bei unseren eigenen Maßnahmen, von denen später gesprochen werden soll, ließen wir uns von der Erwägung leiten, daß dem Körper zugeführtes Kochsalz in der Lage sein müsse, das notwendige Chlor zu liefern, ohne, wie bei der bekannten Pufferwirkung des Kochsalzes bei acidotischen Zuständen angenommen werden könnte, alkalotisch zu wirken (*Laubender* und *Dietz*), so daß die Gefahr einer vielleicht schon vorhandenen Alkalose nicht vergrößert wird. Aus diesem Grunde mußte es naheliegen, für die Behandlung der Hypochlorämie bei dem acetonämischen Erbrechen das Kochsalz zu wählen, weil es nach parenteraler Zufuhr nicht erbrochen und daher auch nicht unwirksam werden kann, ganz abgesehen davon, daß es sich in großen Mengen verabfolgen läßt.

Unsere soeben kurz gekennzeichneten Erwägungen werden noch gestützt einerseits dadurch, daß wir uns bei einem Kinde mit sehr schwerem acetonämischen Erbrechen nicht von der Wirksamkeit der *Klinke*schen Salzsäurebehandlung überzeugen konnten, dann aber auch durch Erfahrungen, die bereits in der Literatur vorliegen. *Heynemann* und andere Autoren haben große Kochsalzgaben mit bestem Erfolg bei dem Schwangerschaftserbrechen, das dem acetonämischen mindestens in den Endauswirkungen weitgehend ähnelt, angewendet. Außerdem sind seit den Veröffentlichungen von *Leon Blum* und seiner Schule von vielen Seiten

größere Kochsalzgaben bei hypochlorämischen Zuständen erfolgreich versucht worden, ohne daß durch sie eine Verstärkung der Alkalose auftrat.

Mit unserer obigen Stellungnahme zu der *Klinke*schen Salzsäurebehandlung soll nicht gesagt werden, daß die Verabfolgung von Salzsäure bei acetonämischem Erbrechen nicht doch Nützliches zu leisten vermag. Es könnte immerhin die Möglichkeit bestehen, daß durch sie die Magensaftabsonderung etwas vermindert wird und daß sich daraus eine gewisse Chloreinsparung für den Organismus ergibt. Wir glauben mit *Nitschke* nur nicht, daß eine Hypochlorämie durch wenige Tropfen Salzsäure erfolgreich beeinflußbar ist.

Klinke ist der Frage der wesentlichen Bedeutung der Chlorverarmung des Organismus beim acetonämischen Erbrechen nicht nachgegangen. Das mag daran liegen, daß er nicht Gelegenheit hatte, schwere, lang anhaltende Erkrankungsfälle zu behandeln. Für uns schien sich diese Frage durch eine besondere Beobachtung zu klären, die wir kürzlich zu machen Gelegenheit hatten.

Es handelte sich dabei um ein $5^1/_2$ Jahre altes Mädchen, das 14 Tage vor der Klinikaufnahme akut fieberhaft an einer Bronchopneumonie erkrankt war. Die von der Hausärztin eingeleitete Behandlung führte zu einer Entfieberung und zu einer Beseitigung des vielleicht nicht ganz eindeutigen Lungenbefundes. Unmittelbar nach dem Fieberabfall stellte sich ein schweres Erbrechen ein, das mit fast unverminderter Heftigkeit 8 Tage lang bestand, als das Kind zu uns eingewiesen wurde.

Bei der Klinikaufnahme machte Ruth Th. einen sehr elenden Eindruck Sie war teilnahmslos, aber bei vollem Bewußtsein. Die Wasserverarmung des Körpers war sehr stark. Acetongeruch und Aceton im Urin stark positiv. Der Puls war stark verlangsamt. Fieber bestand nicht. Die Lungen waren klinisch und röntgenologisch o. B.

Auf Grund unseres Befundes nahmen wir an, daß es sich bei dem Kinde um ein acetonämisches Erbrechen handelte, das durch einen Infekt ausgelöst worden sei. Unsere Behandlung richtete sich gegen die Wasserverarmung durch rectale Verabfolgung von Traubenzucker und gegen das Erbrechen durch Luminalinjektion. Außerdem wurde fortlaufend Acidol-Pepsin Stärke I 3mal täglich eine Tablette gegeben.

Am 3. Kliniktage war das Kind im Gegensatz zum Vortage sehr teilnahmslos, trotzdem die Wasserverarmung des Körpers behoben war. Die Zunge war nicht mehr belegt und sehr gut durchfeuchtet. Da die rectal gegebene Flüssigkeit nicht mehr gut gehalten wurde, verabfolgten wir in der Mittagsstunde 200 ccm einer 5proz. Traubenzuckerlösung intravenös. Unmittelbar anschließend traten Bewußtlosigkeit und schwere Krämpfe auf.

Die sofort vorgenommene Lumbalpunktion zeigte einen stark erhöhten Liquordruck. Der Liquor war völlig klar, der Pandy war angedeutet positiv, Nonne-A. negativ. Keine Zellvermehrung. Liquor-

zucker 43 mg%, Blutzucker 149 mg%. Rest-N im Blut 30 mg%. Urin: Alb. negativ, Zucker +, Aceton +, Urobil. vermehrt. *Chlor fehlte völlig* im Urin.

Unmittelbar nach der L.-P. war Ruth Th. völlig bei Bewußtsein und verlangte nach Spielzeug.

4 Stunden nach der intravenösen Traubenzuckerverabfolgung wurde das Kind wieder teilnahmslos. Wegen des Chlormangels im Urin entschlossen wir uns nun, 80 ccm 0,8 proz. NaCl-Lösung intravenös und 100 ccm subcutan zu geben. Während dieser Infusion stellten sich erneut Krämpfe ein, so daß wir den Eindruck gewannen, daß eine Störung der Flüssigkeitsregulation im Zentralnervensystem vorliegen müsse.

Vor der intravenösen und subcutanen Kochsalzverabfolgung betrug der Chlorspiegel im Blut 549 mg%, er war also deutlich erniedrigt, im Liquor 673 mg%, Rest-N im Blut 30 mg%.

Die erneuten Krämpfe des Kindes wurden für uns Veranlassung durch eine ausgiebige L.-P. zu entlasten, mit dem Erfolg, daß das Bewußtsein zurückkehrte. Im Liquor betrug der Zucker 40 mg%, im Blut 129 mg, und zwar 4 Stunden nach der letzten Zuckergabe.

Nachdem wir die Erfahrung gemacht hatten, daß die intravenöse Flüssigkeitszufuhr möglicherweise Krämpfe auslösen könne, gaben wir die Kochsalzlösungen rectal in Mengen von je 100 ccm abwechselnd mit 5 proz. Traubenzuckerlösungen.

Am 4. Kliniktage schien das Kind wesentlich gebessert. Es fehlte die Benommenheit, wenn auch ein starkes Schlafbedürfnis noch auffiel. Erbrechen bestand nicht, es wurde auch eine gesalzene Schleimsuppe aufgenommen. Neben fortlaufender rectaler Flüssigkeitszufuhr mit NaCl wurden an diesem Tage 200 ccm 5 proz. Traubenzuckerlösung und 380 ccm 0,8 proz. NaCl intravenös gegeben, die nun sehr gut vertragen wurden.

Am 5. Kliniktage waren Chloride wieder im Urin vorhanden. Aceton war noch positiv, Urobilinogen vermehrt, kein Zucker. Die Nahrungsaufnahme erfolgte ohne Erbrechen. Der Gesamteindruck des Kindes blieb immer noch ein matter. Das Aceton schwand erst am nachfolgenden Tage.

In den weiteren 8 Tagen schien das Kind sich recht langsam, aber doch mit einer gewissen Beständigkeit zu erholen, so daß wir glaubten, darin sicher sein zu dürfen, daß es sich um einen schweren Fall von acetonämischen Erbrechen gehandelt habe. Eine Erscheinung blieb allerdings bestehen, die möglicherweise gegen unsere Annahme sprach, und das war eine ständige Pulsverlangsamung. Da diese auch weiter anhielt, sich dazu dann langsam andere cerebrale Erscheinungen einstellten, wurde an die Möglichkeit einer Encephalitis, später an einen Tumor gedacht. Am 26. Kliniktage starb das Kind. Die Autopsie bestätigte unsere letzte Annahme, sie deckte ein glioblastisches Sarkom

am Boden des III. Hirnventrikels auf mit flächenhafter Metastasierung an der hinteren Circumferenz fast des ganzen Rückenmarkes.

Es soll hier nicht auf die Eigenart des späteren Krankheitsverlaufes eingegangen werden, wissen wir doch, daß Hirntumoren unklare Erscheinungen auszulösen vermögen. Die anfängliche Diagnose eines acetonämischen Erbrechens, gegen die die einzige cerebrale Erscheinung, die Pulsverlangsamung, nicht sprechen mußte, läßt sich selbstverständlich in keiner Weise mehr verwenden, und wir sind darum nicht mehr in der Lage, die aus ihr ursprünglich gezogenen Schlußfolgerungen als beweiskräftig aufrechtzuerhalten. Dennoch glauben wir, daß manche unserer Gedankengänge einerseits einen praktischen Wert besitzen, andererseits aber auch zu weiteren entscheidenden Untersuchungen anregen können. Dazu kommt ferner, daß uns bei einem anderen Kinde mit einwandfreiem, sehr schwerem acetonämischen Erbrechen, das wir aber frühzeitig in die Behandlung bekamen, der Erfolg der Kochsalzbehandlung sehr gut zu sein schien, besonders im Vergleich mit anderen Fällen, bei denen sie nicht durchgeführt worden war.

Trotzdem wir nach der endgültigen Klärung des beschriebenen Krankheitsfalles die Berechtigung nicht mehr besitzen, bestimmte Folgerungen aus den Krankheitserscheinungen zu ziehen, möchten wir auf das im Krankheitsbeginn beobachtete schwere Zustandsbild hinweisen, das auf das Auftreten zentral-nervöser Schädigungen deutete und keine Zweifel an einer starken Lebensbedrohung ließ. Wenn auch die Beobachtungen bei Todesfällen von acetonämischen Erbrechen nicht völlig gleichgeartet sind, so besteht doch eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Zustandsbild, wie es sich bei unserem Kinde während der schweren Chlorverarmung zeigte. Daß diese letztere von entscheidender Bedeutung sein kann, dürfte vielleicht auch schon berechtigt daraus gefolgert werden, daß wir eine wesentliche Besserung des Allgemeinzustandes bei dem Kinde auftreten sahen, nachdem der Chlorspiegel seine normale Höhe wieder erreicht hatte und die Chloride wieder im Harn erschienen waren.

Unsere ursprüngliche Annahme ging dahin, daß bei vorhandener Hypochlorämie Störungen in der Flüssigkeitsregulation des Gehirns oder seiner Ventrikel auftreten, die sich in einem akuten Hirnödem oder einem akuten Hydrocephalus äußern. Diese Annahme ist, wie schon angedeutet, nicht mehr bewiesen, es bleibt aber der Gedanke bestehen, daß es sich bei mindestens einem Teil der schweren, ungünstig auslaufenden Fälle von acetonämischen Erbrechen um einen von *Porges* beschriebenen Symptomenkomplex, um das von ihm als „*Coma hypochloraemicum*“ bezeichnete Zustandsbild, handelt.

Wenn auch das primäre Leiden bei acetonämischem Erbrechen nicht denen gleich ist, die *Porges* beobachtete, so ist doch der Endzustand derselbe, der sich in den oben beschriebenen Erscheinungen anzeigt, in

der durch das Erbrechen eintretenden Chlorverarmung und der aus ihr hervorgehenden Schädigung des Zentralnervensystems. Daß diese Überlegungen theoretisch berechtigt sind, beweisen Tierversuche *Grünwalds*, der bei Kaninchen unter chlorarmer Ernährung und Diuretindarreichung hochgradige Kochsalzverarmung und das Auftreten komatöser Zustände erzielen konnte. Durch Kochsalzzufuhr gelang es stets, vor dem Auftreten schwerer Erscheinungen das Tier zu retten, dagegen nicht mehr bei bereits eingetretener Bewußtlosigkeit. Es scheint also die Schädigung von einem bestimmten Zeitpunkt ab nicht mehr reversibel zu sein.

Beobachtungen über Chlorverarmung des Organismus und ihre Folgen sind etwa zur selben Zeit von einer Reihe von amerikanischen Autoren (*Brown*, *Eustermann*, *Hartmann* und *Rowntree*) gemacht worden, die als toxische Nephritis nach starkem Erbrechen, meist mit tetanischen Erscheinungen einhergehend, beschrieben wurden. Es hat sich bei diesen Fällen wohl nicht um echte Nephritis gehandelt, sondern höchstens um eine extrarenal bedingte Störung der Nierenfunktion, hervorgerufen zum Teil durch den Wasserverlust und die Acidose. Bei 6 Todesfällen fand sich nur eine degenerative Verkalkung der Tubulusepithelien der Nieren.

Bereits 1913 hatte *Weill* gefunden, daß sich bei manchen Formen von Stickstoffvermehrung im Blut durch Kochsalzdarreichung eine bessere Ausschwemmung bewirken ließ, was in eingehenden Versuchen beim Menschen von *Pasteur*, *Vallery*, *Radot* bestätigt wurde, wobei es gelang, den Harnstoffgehalt des Blutes beliebig zu erhöhen oder zu vermindern. Später konnten *Whipple*, *Cooke* und *Stears* auf das Auftreten von Stickstoffsteigerung im Blut bei Hunden mit künstlichem Ileus hinweisen. *Haden* und *Orr* konnten diese Beobachtung bestätigen und gleichzeitig auf die Abhängigkeit der N-Vermehrung von der Cl-Verminderung im Blut aufmerksam machen, eine Abhängigkeit, die sich durch Zuführung oder Entzug von Kochsalz in der Nahrung immer wieder beweisen ließ.

1928 stellte *Leon Blum* und seine Schule in einer großen Reihe von Arbeiten die Abhängigkeit einer N-Vermehrung im Blut von einer gleichzeitig bestehenden Cl-Verarmung bei gewissen Formen von Nierenkrankheiten in den Vordergrund des klinischen Interesses, indem er auf die Gefährlichkeit einer kochsalzfreien Ernährung in manchen derartigen Fällen hinwies. Von ihm stammt auch die seitdem oft zitierte Bezeichnung „Uremie par manque de sel". Auch *Rathery* und *Rudolf* konnten etwa zur selben Zeit Salzverluste als Ursache von Urämie finden. Es sind seitdem eine große Reihe von Arbeiten, meist in der ausländischen Literatur, erschienen, die sich mit diesen Fragen befaßten und im wesentlichen die bekanntgewordenen Tatsachen bestätigten. So wie die Verdrängung des Chlors aus dem Blut durch primäre N-Retention bei Unfähigkeit renaler Ausscheidung vor sich geht, kommt es umgekehrt bei primärem Chlorverlust zu sekundärer

N-Steigerung. Es ist dabei gleichgültig, ob es durch Erbrechen sauren Magensaftes zu Alkalose und zu sekundärer Ketonämie kommt oder ob durch Kochsalzverlust ein Absinken der Alkalireserve eintritt.

Es ist hier nicht der Ort, auf die einzelnen zahlreichen seitdem erschienenen Arbeiten einzugehen, erwähnt seien nur die neueren, in deutscher Sprache erschienenen Veröffentlichungen von *P. Meyer*, *Porges*, *Farkas*, *Jung*, *Jetzler*, *H. Strauss* und *J. G. G. Borst*. Letzterer äußert, wie wir bei der späteren Literaturdurchsicht feststellen mußten, in seiner recht guten Zusammenstellung, die weitgehend die einschlägige Literatur berücksichtigt, bereits die Vermutung, daß bei acetonämischem Erbrechen der Kinder sich derartige Zustände von hypochlorämischer Urämie einstellen könnten. *Strauss* weist nicht mit Unrecht darauf hin, daß das Wort Urämie für diese Zustandsbilder bei Cl-Mangel abzulehnen sei, da es ein klinischer Begriff für eine renal bedingte N-Steigerung im Blut sei und sich daher grundsätzlich von Zuständen extrarenaler N-Retention unterscheide. Er hält den Ausdruck Acotämie für zutreffender.

Die Frage, warum es bei Brechzuständen mit Hypochlorämie zu einer Vermehrung des Rest-N (im wesentlichen wohl Harnstoff) im Blut kommt, scheint noch nicht endgültig geklärt zu sein. Die Ansicht *Blums*, daß die N-Retention zur Aufrechterhaltung des osmotischen Gleichgewichtes einträte, wird von den meisten, so auch von *Porges* aufgenommen, obwohl die Untersuchungen von *Haden* und *Orr* zeigten, daß nicht auch andere Salze, sondern im wesentlichen nur Kochsalz die Erscheinungen der Bewußtseinstrübung und das komatöse Zustandsbild verhindern bzw. beheben konnten. Auch ist wohl der osmotische Effekt des retinierten Stickstoffs nicht dem verlorengegangenen Kochsalz ohne weiteres gleichzusetzen, da diese N-Steigerung oftmals gar nicht dementsprechende Werte erreicht und der Harnstoff im Blut kaum nennenswert osmotisch wirksam sein kann. *Strauss* und andere glauben daher eine Hemmung der Nierentätigkeit durch Eindickung des Blutes annehmen zu müssen, während *Jung* u. a. sogar eine direkte Nierenschädigung nicht ablehnen zu können glauben. Auch das Unvermögen der Niere N ohne gleichzeitige Cl-Ausscheidung zu eliminieren, wie das für einige Nierenerkrankungen gesichert ist, muß ernstlich erwogen werden. *P. Meyer* steht mit seiner Ansicht eines durch das veränderte Ionenmilieu, vor allem durch den Kochsalzmangel, bedingten toxisch gesteigerten Eiweißzerfalles ebenfalls nicht allein. *Morawitz* und *Schloss* haben neuerdings wieder diese Möglichkeit erörtert. Es kann hier nicht das Für und Wider der einzelnen Theorien diskutiert werden.

Daß die sekundäre N-Steigerung nicht im Sinne einer Urämie für das Auftreten der beobachteten cerebralen Erscheinungen verantwortlich gemacht werden kann, zeigt die in vielen Fällen nur mäßige Steige-

rung desselben, die unter anderen Umständen, d. h. renal bedingt, oft wohl kaum das Bild der Urämie bewirken würde. *Volhard* glaubt daher auch bei den beschriebenen Todesfällen nicht eine Giftwirkung durch den Harnstoff annehmen zu müssen, sondern vielmehr eine Acidose des Gehirns infolge Exsiccose, selbst da, wo eine Alkalose des Blutes besteht. Es müßte allerdings dann die Acidose eine bleibende Schädigung gesetzt haben, da oft nach Aufhören des Erbrechens und nach Beseitigung der Austrocknung der Tod noch eintreten kann. *Porges* glaubt, daß die Chlorverarmung das Wesentliche für die Auslösung des schweren Symptomenkomplexes darstellt und das Auftreten des komatösen Zustandes auf einer spezifischen Schädigung des Gehirns durch die Hypochlorämie beruhe, also nicht als Urämiesymptom gedeutet werden müsse, vor allem, da alle anderen Zeichen, die für eine Urämie sprechen könnten, fehlten. Er weist vor allem darauf hin, daß auch nach Wiederherstellung eines normalen Chlorspiegels im Blut sich der Tod noch einstellen kann, was, wie die Tierversuche *Grünwalds* zeigten, für eine irreparable Hirnschädigung spricht. Ob das autoptisch zu findende Gehirnödem die komatösen Erscheinungen hervorruft, ist fraglich, da es auch terminal durch die Zufuhr der großen Flüssigkeitsmengen, seien es Zucker- oder Kochsalzlösungen, bewirkt sein könnte. Es erscheint daher nach dem Gesagten die von *Porges* vorgeschlagene Bezeichnung als *Coma hypochlorämicum* die zutreffendste zu sein, sofern man nicht wegen der fraglos vorhandenen, toxischen Erscheinungen, besonders vor Auftreten des eigentlichen Komas, von einer *hypochlorämischen Intoxikation* sprechen will, wobei über die letzten Endes wirksame Komponente nichts ausgesagt wird. Dabei bleibt die Bedeutung der Hypochlorämie als Ursache der weiter entstehenden Veränderungen im Stoffwechsel unberührt. *P. Meyer* schlägt die Bezeichnung „Intoxikation mit Eiweißzerfall (Scheinurämie) infolge Erbrechens" für derartige Zustandsbilder vor.

Daß die Anschauung von *Porges*, die er durch seine Beobachtungen noch nicht eindeutig und endgültig zu sichern vermochte, zu Recht besteht, könnte unsere eigene Beobachtung andeuten, nach der sich auf subcutane Zufuhr einer größeren Menge Traubenzuckerlösung und dann nochmals bei der Kochsalzinfusion, also im wesentlichen durch die Flüssigkeitszufuhr, Krämpfe zu der leichten Bewußtseinstrübung hinzugesellten. Die außerordentlich günstige, offensichtlich entlastende Wirkung der Lumbalpunktion scheint dafür zu sprechen, daß es sich um eine akute Hirndrucksteigerung durch ein akutes Hirnödem bzw. durch einen akuten Hydrocephalus gehandelt hat. Wenn bei unserem Fall keine Reststickstoffvermehrung zu beobachten war, dann wohl deshalb, weil wir bereits zu Beginn der bedrohlichen Erscheinungen untersuchten und weil wir die entsprechende Behandlung zu einem

Zeitpunkt einleiteten, in der auch die Chlorverarmung des Körpers noch keine allzu weitgehende war und der Blutchlorspiegel sich erst im Beginn des Absinkens befand. Daß dabei schon cerebrale Symptome auftraten, könnte als Zeichen der größeren Labilität des kindlichen Zentralnervensystems gegenüber Stoffwechseländerungen aufzufassen sein, wie wir sie von den kindlichen Krampfbereitschaften her kennen. Bei einem neuerdings von *Salomonsen* mitgeteilten Fall betrug der Rest-N im Blut 96 mg%. Alle diese Gedankengänge sind, das möge hier erneut betont werden, nur mit Vorbehalt wiedergegeben, weil wir ja bei unserer Beobachtung nicht beweiskräftige Verhältnisse vor uns hatten.

Zu erwägen ist allerdings noch eine Möglichkeit, die bereits von *Porges* in einem seiner Fälle als auslösende Ursache der Bewußtseinstrübung angenommen wurde. Es könnte möglich sein, daß ebenso wie eine Retention von N durch den Chlormangel, sei es infolge des Unvermögens renaler Ausscheidung, sei es zur Osmo-Regulation, auch andere toxisch wirkende Stoffe zurückgehalten werden. Ob diese infolge einer Leberschädigung, die auch beim acetonämischen Erbrechen gefunden werden kann, entstanden sind, sei zunächst dahingestellt. Es wäre also durchaus möglich, daß die Retention dieser Stoffe die Hirnschädigung und Bewußtseinstrübung hervorrufen könnten. In Beziehung auf die Bedeutung der Chlorverminderung und des therapeutischen Effektes der Chlorzuführung ändert das aber nichts Grundsätzliches, sondern verschiebt nur den Schwerpunkt etwas weiter auf die durch den Chlormangel entstehenden Stoffwechseländerungen.

Es wurde eingangs bereits hervorgehoben, daß auf Grund der Beobachtungen bei den schwersten Formen des acetonämischen Erbrechens verschiedenartige Vermutungen über die Todesursache aufgetaucht sind. Manche Autoren sind dabei geneigt, anzunehmen, daß der Tod dieser Kinder, falls er nach Abschluß der Brechperiode eintritt, durch einen hinzutretenden Infekt herbeigeführt werde (*Freudenberg*, *Wolff*), und zwar weil ein manchmal ziemlich hohes Fieber beobachtet werden konnte. Wir möchten es nicht für ausgeschlossen halten, daß das so oft beobachtete Fieber als cerebral bedingt anzusehen ist. Da die Exsiccose zu dieser Zeit gewöhnlich schon behoben ist, scheidet sie wahrscheinlich als Fieberursache aus. Die Annahme eines cerebral bedingten Fiebers ist nicht nur aus den gepflogenen Erwägungen heraus naheliegend, sondern auch schon deswegen, weil die Sektionsbefunde sowohl bei Fällen acetonämischen Erbrechens wie bei Fällen schwerer Hyperemesis gravidarum bei der Gleichartigkeit der Befunde in einem durchaus anderem Sinn als dem des Infektes sprechen.

Wenn wir nach dem Besprochenen kurz angeben sollten, welche Bedeutung die Hypochlorämie bei dem acetonämischen Erbrechen viel-

leicht besitzen kann, so würden wir uns dahingehend äußern müssen, daß sie wohl lediglich als ein Folgesymptom des schweren Erbrechens anzusehen ist, daß sie dabei aber in ihrer Bedeutung, namentlich in bezug auf die eintretende Lebensgefahr, nicht unterschätzt werden darf. Aus diesem Grunde würden unsere Behandlungsmaßnahmen in Zukunft etwa derartige sein, daß wir zur Stillung des Erbrechens die *Bessau*sche Luminaltherapie anwenden würden; dazu würden wir es als unumgänglich notwendig erachten, daß bei diesen Kindern von Anfang an Kochsalz in größeren Mengen zugeführt wird, ohne etwa die Traubenzuckerverabfolgung dabei zurückzustellen.

Wir haben bereits zu Beginn hervorgehoben, daß in der neueren Zeit die schweren und tödlichen Erkrankungen an acetonämischem Erbrechen scheinbar eine gewisse Zunahme erfahren haben. Wir halten es nicht für ausgeschlossen, daß die Begründung dafür darin zu suchen ist, daß heute zur Behandlung der auftretenden Exsiccose Wasser vielfach in Form von Traubenzuckerlösung dem Kranken zugeführt wird, während früher diese Erscheinung mit Kochsalzinfusionen bekämpft wurde.

Literaturverzeichnis.

Becker, E., Dtsch. med. Wschr. **1894**, 359, 380, 404. — *Bessau*, Mschr. Kinderheilk. **49**, 90 (1931). — *Blum, L., van Caulaert* et *P. Grabar*, Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris **44**, 1624 (1928). — *Borst, J. G. G.*, Z. klin. Med. **117**, 55 (1931). — *Brown, G. E., G. B. Eustermann, H. E. Hartmann* and *L. G. Rowntree*, Arch. int. Med. **32**, 425 (1923). — *Curschmann*, Arch. Verdgskrkh. **47**, H. 5/6 (1930). — *Farkas, G. von*, Klin. Wschr. **1932**, 1958. — *Feer, E.*, zit. nach *v. Pfaundler*, Lehrbuch der Kinderheilkunde, E. Feer. Jena **1930**, 179. — *Goebel*, zit. von *Wolf*, s. d. — *Grünwald*, Zbl. Physiol. **22**, 500 (1908). — *Haden, R. L.*, and *Th. G. Orr*, J. of exper. Med. **37**, 365 u. 377 (1923); **38**, 55 (1923). — *Heymann, W.*, Z. Kinderheilk. **48**, 230 (1929) — Klin. Wschr. **1931**, 1697. — *Heynemann, Th.*, Klin. Wschr. **1928**, 1813. — *Ibrahim, J.*, Zbl. Kinderheilk. **26**, 25 (1931). — *Jetzler, A.*, Klin. Wschr. **1932**, 370. — *Jung, G.*, Z. klin. Med. **118**, 546 (1931). — *Karger, S.*, Jb. Kinderheilk. **135**, 369 (1932). — *Klinke, K.*, Zbl. Kinderheilk. **26**, 24 (1931). — *Laubender* u. *Dietz*, zit. nach *Lipschitz*, Klin. Wschr. **1931**, 2241. — *Meyer, P.*, Klin. Wschr. **1931**, 155; **1932**, 1382. — *Morawitz, P.*, u. *J. Schloss*, Klin. Wschr. **1932**, 1628. — *Nitschke*, Zbl. Kinderheilk. **26**, 25 (1931). — *Pasteur, Vallery, M. Radot*, C. r. Soc. Biol. Paris **76**, 760 (1914). — *Porges, O.*, Klin. Wschr. **1932**, 186. — *Rathery* u. *M. Rudolf*, Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris **44**, 1363 (1928). — *Salomonsen, L.*, Klin. Wschr. **1932**, 581 — Acta paediatr. (Stockh.) **9** (1929). — *Salomonsen, L.*, u. *H. Bjelke*, Z. Kinderheilk. **53**, 66 (1932). — *Strauss, H.*, Klin. Wschr. **1931**, 2345. — *Volhard, F.*, Handbuch der inneren Medizin von Mohr-Staehelin **6** I, 751 (1931). — *Weill, A.*, L'azoténie au cours des néphrites chroniques. Paris 1913. — *Wolff, S.*, Jb. Kinderheilk. **130**, 253 (1931). — *Whipple, Cooke* and *Stears*, J. of exper. Med. **25**, 479 (1917). — *Zade, H.*, Arch. Kinderheilk. **63**, 1 (1914).

z. Z. Stettin, Städtisches Krankenhaus.

(Aus der Universitätskinderklinik Jena. — Vorstand: Prof. *Ibrahim*.)

Zur Problematik der Stoffwechselvorgänge beim kindlichen acetonämischen Erbrechen.

II. Mitteilung.

Acetonämisches Erbrechen und Kohlehydratstoffwechsel.

Von

Dr. med. **H. Biedermann.**

(*Eingegangen am 19. September 1933.*)

Auf eine 2. Störung im intermediären Stoffwechsels, die im allgemeinen beim acetonämischen Erbrechen eine weit größere Bedeutung hat als die Hypochlorämie, wie sie im vorhergehenden Abschnitt ausführlich besprochen wurde, und die infolgedessen auch weit mehr in den Vordergrund des Interesses getreten ist, soll hier noch eingegangen werden. Es handelt sich um die Störung im Kohlehydratstoffwechsel, die sich am sinnfälligsten in einer Ketokörperausscheidung im Urin äußert, also in einer unvollständigen Verbrennung der Fette. Es soll dabei zunächst unberücksichtigt bleiben, ob diese Störung das Primäre und damit Wesentliche des ganzen Krankheitsbildes darstellt oder ob sie sich erst aus dem Ineinandergreifen verschiedener ursächlicher Faktoren entwickelt und nur scheinbar primär dominierend in Erscheinung tritt. Es soll versucht werden, nach der Darlegung der genetischen Zusammenhänge und der gegenseitigen Abhängigkeit im Stoffwechselgeschehen und nach Besprechung der sich daraus ergebenden Wege, die die Therapie einzuschlagen hat, die Ätiologie der Erkrankung von einem Gesichtspunkt aus zu betrachten, der vielleicht die beiden sich jetzt so kraß gegenüberstehenden Ansichten, ob primäre Stoffwechselstörung oder nicht, einander näherzubringen vermag.

Zu erörtern ist dabei zunächst einmal die Frage, ob es sich beim acetonämischen Erbrechen überhaupt um eine echte Störung im Stoffwechsel handelt, so, wie es bereits 1911 *R. Hecker* in seiner Zusammenfassung annahm. *L. F. Meyer* und *Bamberg* glaubten wegen der enormen Ketokörperausscheidung beim acetonämischen Erbrechen auf einen spezifischen Ausfall im intermediären Kohlehydratstoffwechsel schließen zu dürfen, während *Salomonsen* annimmt, daß dabei nur eine physio-

logische Reaktion des kindlichen Organismus auf den Hunger vorliegt. Es ist hierbei vielleicht nicht falsch, die dem kindlichen acetonämischen Erbrechen besonders nahestehenden und verwandten, von manchen sogar für identisch gehaltenen Erkrankungen, das acetonämische Erbrechen der Erwachsenen, wie es *Schloss* beschrieben hat, und das Schwangerschaftserbrechen, das von *Hymann* als dem kindlichen rekurrierenden Erbrechen völlig gleichend bezeichnet wird, mit in unsere Betrachtungen einzubeziehen. Bei allen diesen Erkrankungen zeigt sich neben der besonders augenfällig in Erscheinung tretenden Ausscheidung von Ketokörpern im Urin als Ausdruck eines ungenügenden Fettabbaues, eine spezielle Organschädigung, die sowohl Folge wie auch Ursache der Erkrankung sein könnte. Eine deutlich vermehrte Urobilinogenausscheidung im Urin, manchmal ein leichter Ikterus und eine deutlich gestörte Verwertbarkeit zugeführten Kohlehydrates weisen auf eine Leberschädigung hin. Die autoptisch manchmal gefundene Leberverfettung (*Zade* u. a.) darf dabei wohl nicht, wie es von mancher Seite geschehen ist, nur als Fettinfiltration infolge des bei dem dauernden Erbrechen entstehenden Hungerzustandes aufgefaßt werden, zum mindesten nicht als eine, die erst kurz ante exitum aufgetreten ist. Besonders die bei dem Schwangerschaftserbrechen zu findende toxische Leberatrophie (*Heynemann* u. a.) spricht doch für eine ernstere Schädigung. Auch die von *Salomonsen* bei Kindern mit acetonämischem Erbrechen intra vitam gefundene Lebervergrößerung, die man bei einfachen Hungerzuständen mit Leberverfettung in so kurzer Zeit nicht entstehen sieht, deutet darauf hin.

Am besten läßt sich bei diesen Formen von nicht diabetischen Ketonurien eine wirkliche Störung im intermediären Stoffwechsel, und zwar insbesondere im intermediären Kohlehydratstoffwechsel feststellen, wenn man die Zucker verwertende Fähigkeit des Organismus einerseits durch eine Zuckerbelastungsprobe prüft und dann andererseits dadurch, daß man den Einfluß einer Adrenalininjektion auf den Blutzucker untersucht. Es soll dabei von vornherein darauf hingewiesen werden, daß hierbei keineswegs irgendwie für das acetonämische Erbrechen spezifische Resultate hervortreten, sondern daß diese bei allen Zuständen erwartet werden können, die sich nach jedem stärkeren und länger dauernden Erbrechen, aber auch nach Inanition durch Hunger oder ähnliche Vorgänge einstellen und primär oder sekundär zu bestimmten Leberveränderungen führen.

Es ist schon in dem vorhergehenden Abschnitt bei Beschreibung unseres Krankheitsfalles, bei dem zwar nicht ein echtes acetonämisches Erbrechen vorlag, der aber doch das klinische Bild dieser Erkrankung vortäuschte, auf das eigentümliche Verhalten des Blutzuckers hingewiesen worden. Wir beobachteten bei dem Kinde R. Th. am 20. II. 1932

zur Zeit der starken Brechanfälle, nachdem bereits seit einigen Tagen Kohlehydrate zugeführt worden waren, daß nach einer intravenösen Traubenzuckerinfusion von 210 ccm einer 5proz. Lösung der Blutzucker nach 4 Stunden noch 129 mg% betrug, also noch nicht zur Norm abgesunken war. Hierbei wurde auch Zucker in deutlich nachweisbaren Mengen im Urin ausgeschieden, ohne daß dabei die Acetonkörper geschwunden wären. Am 23. II. konnten wir bei einem Belastungsversuch mit 50 g Dextrose nach einem Nüchternblutzuckerwert von 90 mg% noch 3 Stunden danach einen Zuckergehalt des Blutes von 133 mg% feststellen. Auch hierbei trat wieder Zuckerausscheidung im Urin auf. Eine genaue fortlaufende Blutzuckerkurve, aus der auch der Grad der Blutzuckersteigerung besser zu ersehen gewesen wäre, konnte leider nicht angelegt werden, da wegen des schweren Allgemeinzustandes des Kindes jede stärkere Aufregung vermieden werden mußte. Das Verhalten des Blutzuckers in der eben geschilderten Form ist bisher außer von *Fanconi* kaum gewürdigt worden. Wichtiger aber ist es noch, daß aus ihm keine therapeutischen Folgerungen gezogen wurden.

Heymann konnte bei Kindern mit acetonämischem Erbrechen Veränderungen im Verlauf der Blutzuckerkurve feststellen. Diese Kinder, die außerhalb der Brechzeiten bei gewöhnlicher kohlehydratreicher Kost einen ganz normalen Verlauf ihrer Blutzuckerkurve nach Dextrosebelastung zeigten, reagierten nach relativ kurzer Kohlehydratkarenz auf eine einmalige Belastung mit Zucker mit einer wesentlich stärkeren und langsamer abklingenden Hyperglykämie. Nach vorangehender kohlehydratarmer Ernährung zeigte auch die nach Adrenalininjektion auftretende Hyperglykämie gegenüber der Untersuchung bei gesunden Kindern einen wesentlich veränderten Verlauf, indem nach 3 Stunden der Blutzucker noch nicht wieder zur Norm zurückkehrte. Gerade letzteres scheint doch recht wesentlich zu sein, da es anzeigt, daß auch nach Aufhören der Adrenalinwirkung, die im allgemeinen ja eine zeitlich kürzer begrenzte ist, der Körper nicht in der Lage ist, die eingetretene Glykogenolyse wieder rückgängig zu machen. Es heißt das, daß der Körper die Kohlehydrate, die schon vorher als Glykogen in der Leber abgelagert waren, nicht wieder als solche in der Leber zu bilden und zu fixieren vermag. Es ist wohl nicht falsch, auch hierin einen Grund für die Annahme einer Kohlehydratstoffwechselstörung zu sehen, wobei zunächst dahingestellt bleiben soll, ob diese nur auf einer Leberschädigung oder nicht auch, was wir noch besprechen werden, auf einer Unterfunktion des Pankreas beruht, soweit dessen Insulinwirkung in Frage kommt.

Ähnliche Beobachtungen konnte auch *Schloss* bei Erwachsenen mit acetonämischem Erbrechen machen, wobei der Blutzuckeranstieg nach Adrenalininjektion ein relativ geringerer war, wenn die Prüfung kurz

nach dem Aufhören der Brechanfälle vorgenommen wurde. Im Gegensatz dazu erhielt er einen wesentlich höheren Anstieg des Blutzuckerspiegels im anfallsfreien Intervall nach vorangehender, längerer kohlehydratreicher Ernährung. *Schloss* glaubt den geringeren Adrenalineffekt auf die Glykogenarmut der Leber zur Zeit der Anfälle beziehen zu dürfen. Ungefähr das gleiche Ergebnis zeitigten die Untersuchungen von *Billigheimer*. Auch bei dem Erbrechen der Schwangeren sind derartige Untersuchungen mit ähnlichen Ergebnissen durchgeführt worden. Es sei dabei besonders auf die starken Hyperglykämien mit verlangsamtem Blutzuckerabfall nach Lävulosebelastung hingewiesen.

Diese Erscheinungen von nicht diabetischen Kohlehydratstoffwechselstörungen sind letzten Endes wohl alle auf die gleiche Stufe mit den schon lange bekannten Störungen bei länger dauerndem Hunger zu stellen, wie sie zuerst durch die schönen Versuche von *F. Hofmeister* eingehend studiert worden sind. *Hofmeister* fand beim hungernden Tier eine ausgesprochen erschwerte Glykogenfixation bei Kohlehydratzufuhr, starke Hyperglykämie und Glykosurie, wofür er den Ausdruck „Hungerdiabetes" prägte. Nicht viel später wurden diese Untersuchungen durch die Veröffentlichungen von *Hoppe-Seiler* auch für den Menschen bestätigt, der bei schlecht genährten Individuen, die schwere körperliche Leistungen (Märsche) zu verrichten hatten, auf Kohlehydratzufuhr eine Zuckerausscheidung im Urin feststellen konnte, die er als „Vagantenglykosurie" bezeichnete. *J. Bang* konnte später bei hungernden Kaninchen ebenfalls die Unfähigkeit der Leber zur Glykogenbildung nachweisen, da sich auch hier bei Kohlehydratzufuhr Glykosurie und wesentlich länger dauernde Hyperglykämie zeigte. Ähnliche Fälle von Hungerdiabetes sind auch von *Lichtwitz* beobachtet worden, der annimmt, daß es sich dabei tatsächlich um leichte, passagere Fälle von Diabetes handelt, die bei länger dauerndem Hunger dadurch entstehen, daß ebenso wie alle übrigen Organe auch das Pankreas und insbesondere der insuläre Apparat von einer leichten Atrophie betroffen wird, die sich in einer Unterfunktion der Insulinwirkung im Kohlehydratstoffwechsel äußert. Da diese Erscheinung von Hungerdiabetes aber offenbar auch bei akut entstehenden, starken Inanitionszuständen auftreten kann, ist doch zu erwägen, ob hier wirklich eine Organatrophie eine nennenswerte Rolle spielen kann, oder ob nicht seine Ursache in einem anderen Zusammenhang gesucht werden muß. Es soll später noch darauf eingegangen werden.

Traugott fand im Selbstversuch nach normaler Ernährung bei Zufuhr von 20 g Dextrose per os, einen Blutzuckeranstieg von 40%, während der Blutzucker bei derselben Belastung nach 3tägigem Hunger um 243% des Ausgangswertes anstieg. Neuerdings haben *Boller* und *Überrack* Blutzuckerkurven bei Zuckerbelastung nach kohlehydratarmer Nahrung angelegt, wobei aber noch keineswegs völlige Kohle-

hydratkarenz bestand. Sie erhielten hierbei Kurven, die sehr stark den diabetischen ähnelten, ja es traten sogar derartige Kurven bereits auf, wenn durch vorangehende Insulinisierung der betreffenden Versuchspersonen sich das Pankreas offenbar auf eine Sparproduktion von Insulin umgestellt hatte. Es erhellt schon hieraus, daß eine mehr oder weniger starke Insulinproduktion offenbar beim Zustandekommen dieser Zustandsbilder eine nicht untergeordnete Rolle spielt. Die Seltenheit des Hungerdiabetes einerseits, die Möglichkeit seines Entstehens im Anschluß an durch starke Brechattacken hervorgerufene Inanitionszustände andererseits, gaben uns Veranlassung, dieser Erscheinung besonders nachzugehen.

Es handelt sich bei diesen Formen von Kohlehydratassimilationsstörung offenbar um Erschwerung der Glykogenbildung und -fixation in der Leber, also um eine „Dyszooamylie" im *Naunyn*schen Sinne, die nach Ansicht verschiedener Autoren (u. a. *Lichtwitz*) als diabetischer Prozeß anzusehen ist, wenn sie auch noch keinen Diabetes darstellt.

Bei Besprechung der Kohlehydratstoffwechselstörung beim acetonämischen Erbrechen können wir nicht umhin, wenigstens kurz auch auf die dabei oftmals beobachtete Hypoglykämie einzugehen, da sie von einigen Autoren (*Hilliger*, *Knöpfelmacher*) als Ausdruck einer Stoffwechselanomalie angesehen worden ist, von anderen für ihr therapeutisches Vorgehen von einem wohl nicht ganz berechtigten Standpunkt aus betrachtet wurde.

Hilliger beobachtete zuerst ihr Auftreten bei Kohlehydratentzug bei solchen Kindern, die zu acetonämischem Erbrechen neigten im Gegensatz zu gesunden Kindern. Diese Beobachtung wurde von *Knöpfelmacher* bestätigt. Es wurde hieraus der Schluß gezogen, daß eine Dysfunktion des Adrenalsystems vorliegen müsse, die sich in einer ungenügenden Glykogenolyse zeigte, eine Ansicht der neuerdings von *Lehndorff* wieder beigetreten wird, trotzdem ihr im allgemeinen in der Literatur sonst keine große Bedeutung mehr beigemessen wird. Es kommt diese theoretische Annahme praktisch auf dasselbe hinaus, wie die Ansicht von *Schiff*, der als Arbeitshypothese die Vermutung eines Hyperinsulinismus zur Diskussion stellte, dessen Auswirkung sich in einer übermäßigen Glykogenfixation bzw. erschwerten Glykogenolyse in der Leber darstellen sollte. Es sind beide Theorien heute im allgemeinen wieder verlassen worden, da sich beim acetonämischen Erbrechen einmal nie Zeichen von Hyperinsilinismus nachweisen ließen, andererseits ausgesprochene Zeichen einer mangelnden Adrenalinproduktion, wie sie die Hypoglykämie bei Addisonscher Krankheit zeigt, sich in keiner Weise finden ließen. Die meist gebrauchte Argumentation, daß Hyperinsulinismus mit einer vermehrten Ketokörperbildung nicht vereinbar sei, ist allerdings nach den Mitteilungen aus der *Lichtwitz*schen Klinik (*Mainzer*)

über Ketonurie nach übermäßigen Insulingaben, nicht mehr als stichhaltig anzusehen. Der Unterschied zwischen Ketokörperausscheidung bei Hyperinsulinismus gegenüber dem acetonämischen Erbrechen dürfte wohl darin liegen, daß letzteres wenigstens zu Beginn immer mit einer Acidose einhergeht, die in der vermehrten Ammoniakausscheidung im Urin und der erniedrigten Alkalireserve im Blut zum Ausdruck kommt. Bei dem Hyperinsulinismus finden wir dagegen nach *Mainzer* eine ausgesprochene Erhöhung der Alkalireserve. Der Hinweis *Linkes*, daß auch beim acetonämischen Erbrechen das Kohlensäurebindungsvermögen erniedrigt sein kann, besagt in dieser Hinsicht nichts Wesentliches, da es sich dann nur um die späteren Stadien handelt, bei denen es durch das starke Erbrechen zu Verlust an Säureradikalen und damit sogar zur Alkalose kommen kann.

Eine weitere Form von Hypoglykämie, die nach Ablehnung einer Dysfunktion des Adrenalsystems als beim acetonämischen Erbrechen vorliegend angesehen werden könnte, ist die hepatogene, wie sie bei akuten Lebererkrankungen (Cirrhose, akuter gelber Leberatrophie, Leberkrebs und ähnlichen Zuständen) beobachtet wurde. Diese Erscheinung wurde beim Hund eingehend durch die Leberexstirpationsversuche von *Mann* und *Magath* studiert, die die Notwendigkeit der Leber für die Aufrechterhaltung des normalen Blutzuckerspiegels nachweisen konnten. Es kam bei ihren entleberten Tieren stets zu einem starken Blutzuckerabfall mit hypoglykämischen Erscheinungen, auch wenn dem Tier das Pankreas vorher herausgenommen worden war, so daß es sich nicht nur um das Überwiegen der Insulinfunktion handeln konnte.

Hepatogene Hypoglykämien im Kindesalter infolge schwerer Leberveränderungen, die vielleicht als eine teilweise funktionelle Leberausschaltung aus dem Kohlehydratstoffwechsel gedeutet werden könnten, sind von *Parnas* und *Wagner*, *van Creveld* (bzw. *Snapper* und *Creveld*) und *Warkany* beschrieben worden. Es handelt sich hierbei aber ebenso wie auch bei den Fällen von sog. „hepatischen Infantilismus", bei denen auch, wie im Fall *Thoenes*, eine Nüchternhypoglykämie, wenn auch geringeren Grades, vorliegen kann, um soviel schwerere Leberveränderungen, als sie jemals beim acetonämischen Erbrechen beobachtet werden, so daß nur eine sehr entfernte Parallele zwischen diesen Erkrankungen zu bestehen scheint.

Es bleibt letzten Endes zur Beurteilung der Hypoglykämie beim acetonämischen Erbrechen als Erklärung nur die jetzt von den meisten Autoren angenommene Ansicht übrig, daß es sich bei ihr um eine Folge des Hungerzustandes auf Grund eines ungenügenden Nachschubes von Kohlehydrat handelt, sei es aus der Nahrung, sei es aus den Glykogendepots der Leber. Wie *L. F. Meyer* und *Bamberg* betonen, neigen Kinder bei Kohlehydratentzug an und für sich viel schneller als Erwachsene

zu dieser Erscheinung. Auch *Salomonsen* konnte zeigen, daß gesunde, aber neurolabile Kinder ebenso wie solche, die zu acetonämischem Erbrechen neigten, ohne einen wesentlichen graduellen Unterschied, beim Übergang von normaler zu ketogener Kost eine sehr starke Hypoglykämie aufwiesen. Es scheint hiernach die Hypoglykämie zunächst wenigstens bei dieser Erkrankung nicht der Ausdruck einer Stoffwechsel- oder erheblicheren Organfunktionsstörung zu sein, wenn auch das oft sehr frühzeitige Auftreten dieser Erscheinung daran denken läßt, daß die Glykogendepots vielleicht schon sehr frühzeitig, auf jeden Fall schon vor dem Auftreten der Brechanfälle, mobilisiert und aufgebraucht worden sein müssen. Keinesfalls ist man aber berechtigt, aus der Hypoglykämie einer Schluß auf ein Versagen der Leber im Sinne einer hepatogenen Blutzuckersenkung zu ziehen und dieses als Beweis für eine primäre Leber- und Stoffwechselstörung anzusehen.

Das sinnfälligste Symptom eines sich nicht in normalen Bahnen bewegenden Stoffwechsels beim acetonämischen Erbrechen ist zweifellos das Auftreten der Ketonkörper im Urin, eine Erscheinung, die *Salomonsen* als eine physiologische Reaktion auf den bei dieser Erkrankung eintretenden Hungerzustand ansehen zu dürfen glaubte, physiologisch, weil er ihr Auftreten ebenso wie die Hypoglykämie auch bei gesunden, aber neurolabilen Kindern bei Kohlehydratkarenz beobachten konnte. Unter etwas anderem Licht erscheint allerdings diese Ketonurie, wenn wir sie bereits vor dem Auftreten des Brechzustandes, also vor dem Beginn der eigentlichen Hungerperiode, beobachten. Es ist dann wohl nicht mehr richtig, von einer physiologischen Hungerreaktion zu sprechen, sondern es müssen sich schon vorher Veränderungen eingestellt haben, deren Folge die Ketonkörperbildung darstellt. Der Hunger selbst setzt offenbar erst im Anschluß daran ein, wenn es durch das starke Erbrechen zu einem Unvermögen des Organismus zur Nahrungsaufnahme kommt. Diese Veränderung muß sich irgendwo im Glykogenhaushalt abgespielt haben, da nur ein Glykogenmangel für das Auftreten der Ketonsäuren verantwortlich gemacht werden kann.

An und für sich ist das Auftreten von Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure im Urin nach der heute allgemein gültigen Auffassung im wesentlichen der Ausdruck einer Störung im Abbau der höheren Fettsäuren, wenn auch in geringerem Maße einige Aminosäuren als ihr Ausgangsmaterial angesehen werden müssen. Der Abbau der höheren Fettsäuren mit gerader Kohlenstoffzahl, und nur diese kommen für den intermediären Stoffwechsel in Frage, geht wohl im allgemeinen durch β-Oxydation vor sich, wobei wahrscheinlich als Zwischenstufe die C_4-Fettsäuren (Ketonsäuren) entstehen, deren weiterer oxydativer Abbau in der Leber offenbar in einem noch nicht geklärten Zusammenhang mit dem Vorhandensein von Kohlehydrat in der Form von

Glykogen in der Leber stehen muß. Es soll allerdings dabei darauf hingewiesen werden, daß auch die Ansicht von *Geelmuyden*, der annimmt, daß es sich bei der Bildung der Ketonkörper um einen Übergang von Fett in Zucker handle, noch keineswegs einwandfrei widerlegt ist.

Normalerweise kommt es nicht zur Anhäufung dieser Ketonsäuren im Blut, weil im gesunden Organismus immer genügend verwertbares Kohlehydrat zur Verfügung steht, um eine vollständige Oxydation zu erreichen. Dabei scheint möglicherweise nicht so sehr lediglich die Gleichzeitigkeit des Umsatzes von Kohlehydraten als vielmehr dessen Geschwindigkeit die antiketogene Wirkung auszuüben, worauf neuerdings *Stroebe* wieder hinweist. Da wir nun einerseits wissen, daß der Ort der Ketonkörperbildung in der Leber zu suchen ist, andererseits die für eine antiketogene Wirkung nötige Reaktionsform des Zuckers, das Leberglykogen darstellt, scheint sonach der Glykogengehalt der Leber eine ausschlaggebende Rolle für die Ketonkörperbildung zu spielen. Nun konnte aber *Stroebe* in eingehenden Tierversuchen mit künstlicher Fettleberbildung nachweisen, daß auch die glykogenhaltige Leber unter Umständen vermehrt Ketonkörper bildet, während eine Glykogenverarmung der Leber ohne Erhöhung des Ketonkörperspiegels im Blut einhergehen kann. Es ist daher wohl berechtigt, der Annahme von *Lichtwitz* zu folgen, daß „nicht die Glykogenfüllung der Leberzelle das Moment darstellt, welches die Fettzersetzung und Ketonkörperbildung hemmt, sondern derjenige Zustand der Leberzelle, bei welchem eine Glykogenladung möglich ist und bei entsprechenden Kohlehydratvorräten des Organismus auch eintritt." Aus den Untersuchungen von *Stroebe* scheint weiter hervorzugehen, daß bei Vorhandensein von Leberglykogen eine sehr wesentliche Rolle dabei die Fähigkeit des Organismus spielt, dieses Glykogen wieder in Glykose überzuführen, daneben ferner, wie schon bereits erwähnt, die Geschwindigkeit mit der diese Umsetzung vor sich geht. Eine entsprechende Ansicht äußert *van Creveld* für seinen Fall von hepatogener Hypoglykämie mit Ketonurie. Er glaubt, den ganzen Symptomenkomplex auf eine zu feste Fixierung des Glykogens in der Leber zurückführen zu müssen und nicht einen Glykogenmangel als Ursache hierfür annehmen zu brauchen. Es scheint dies durchaus nicht unbegründet, zumal eine übermäßige Glykogeneinlagerung mit Organunterfunktion als „Hepatonephromegalia glykogenica" beschrieben worden ist, wobei sich pathologisch-anatomisch große Mengen von Glykogen in Leber und Niere nachweisen ließen. Die Ketonurie ist also an und für sich nicht ein unbedingter Beweis für einen Glykogenmangel in der Leber, wenn allerdings auch weiterhin für die Mehrzahl der Fälle diese Regel Gültigkeit haben dürfte. Es wird auf die Frage, ob beim acetonämischen Erbrechen eine Glykogenverarmung in der Leber anzunehmen ist, wie man heute im allgemeinen

geneigt ist zu glauben (*Bessau*, *Schloss* u. a.) oder ob nicht doch die Möglichkeit einer Glykogenfixation (*Hilliger*, *Knöpfelmacher*, *Schiff*) besteht, später eingegangen werden.

Eine sehr wesentliche Rolle neben dem Glykogengehalt bzw. der Bereitschaft zur Glykogenie, dürfte aber für die Ketonkörperbildung der Menge des in der Leber abgelagerten Fettes zukommen. Es ist eine bekannte Erscheinung nicht nur beim Diabetes, sondern auch bei jeder anderen Form von vermehrter Ketonkörperbildung, daß sich in der Leber eine mehr oder weniger große Menge Fett finden läßt. Es darf im allgemeinen angenommen werden, daß es sich hierbei um eine Einwanderung von Fett aus der Peripherie handelt, die besonders bei Glykogenmangel in Erscheinung tritt, wobei offenbar die Fettablagerung am Ort des verlorengegangenen Glykogens statthat. Daß bis zu einem gewissen Grad auch durch enterale Resorption bei gleichzeitigem Fehlen von Kohlehydratzufuhr, auch in der nicht glykogenverarmten Leber unter gleichzeitiger Verdrängung des Leberglykogens, Fett angereichert werden kann, konnten *Löw* und *Krčema* neuerdings wahrscheinlich machen. Es bestehen also gewisse Wechselbeziehungen zwischen Fett und Glykogengehalt in der Leber. Auf das bekannte Verschwinden der Ketosäuren im Urin durch Verdrängung des Fettes aus der Leber nach Kohlehydrat- bzw. Insulinzufuhr, sei in diesem Zusammenhang nur kurz hingewiesen. Ein Punkt, der im allgemeinen bei Behandlung dieser Fragen nicht recht berücksichtigt worden ist, soll hier eingehender besprochen werden. Es ist das die Frage, ob immer das in der Leber vermehrt gefundene Fett zur erhöhten und infolge Glykogenmangels ungenügenden Verbrennung herangezogen wird und inwieweit es dadurch zur Beeinflussung der Ketonkörperbildung kommt.

Es ist eine bekannte Erscheinung, daß im Hunger durch Glykogenverarmung und danach auftretende Auffüllung der Leber mit Fett, wobei dieses offenbar als Ersatz für das verlorengegangene Glykogen zur Verbrennung herangezogen wird, eine stark vermehrte Ketonurie auftritt. Es hängt dabei offenbar die Schnelligkeit des Eintritts der Ketonkörpervermehrung im Blut von den noch vorhanden gewesenen Glykogenreserven in der Leber ab. Die Stärke der Ketonämie steht offenbar in einer gewissen Abhängigkeit von der Schnelligkeit der Glykogenolyse. Es erklärt dies bis zu einem gewissen Grade die auffallend schnelle und starke Wirkung einer Adrenalininjektion, die, sofern überhaupt eine Neigung zur Ketose besteht, wie *Hirschhorn* und *Pollak* zeigen konnten, eine wesentlich stärkere Ketonurie als der Hunger hervorruft. Es sei dabei darauf hingewiesen, daß bei länger bestehendem Hungerzustand es meist zu einem Nachlassen der Ketonämie kommt, ein Zeichen dafür, daß nicht so sehr das Fehlen allein,

sondern zum großen Teil wohl das Verschwinden des Glykogens eine maßgebliche Rolle spielt.

Andererseits wissen wir aus den Untersuchungen von *Stroebe*, *Clerc* u. a., daß bei einigen Formen akuter und chronischer Lebererkrankungen, bei denen Verfettung in der Leber zu finden ist, keineswegs immer eine entsprechende Steigerung der Ketonkörper im Blut beobachtet wird, auch wenn gleichzeitig ein Glykogenmangel in der Leber besteht. Es scheint ferner bei der starken Verfettung der Leber bei Phosphorvergiftung im Tierversuch die Ketonkörperbildung keineswegs so vermehrt zu sein, wie man bei dem stark erhöhten Angebot an Muttersubstanz und bei der Glykogenarmut der Leber erwarten sollte. Man gewinnt dabei durchaus den Eindruck, daß keineswegs Fett in vermehrter Menge hierbei zum Abbau, der infolge Glykogenmangels nur unvollkommen sein kann, herangezogen wird, sondern vielmehr, daß nur die, vielleicht noch nicht einmal in normaler Menge anfallenden Ketonsäuren nicht völlig durchgebrannt werden. Dagegen wird bei der ebenfalls stark verfetteten Leber nach Phlorrhizingabe eine sehr starke Ketonkörperproduktion gefunden. Diese läßt sich, wie sich aus den Versuchen von *Isaak* ergibt, durch Herbeiführen einer Phosphorvergiftung verhindern, während sie nach älteren Versuchen *Pollaks* durch Adrenalininjektionen gesteigert werden konnte. Es wird dabei offenbar durch das Adrenalin der Fetttransport zur Leber hin noch begünstigt, andererseits durch die Phosphorvergiftung die Fähigkeit der Leberzelle zur Fettverbrennung geschädigt.

Bei der Phlorrhizinvergiftung, bei der es zu einer akuten Glykogenolyse in der Leber kommt, die von einer stärkeren Fetteinwanderung gefolgt ist, wird, soweit sich übersehen läßt, Fett im vermehrten Maße zur Verbrennung herangezogen, wobei es durch Mangel an brennbarem Glykogen zu einer höhergradigen Ketonsäureentstehung kommt. Bei der phosphorvergifteten Leber, ähnlich vielleicht auch bei manchen mit Verfettung einhergehenden Cirrhosen, scheint dagegen eher eine verminderte Fähigkeit der Leber zum Angreifen des in ihr deponierten Fettes vorzuliegen bzw. es auch nur bis zur C_4-Stufe abzubauen. Aus den sehr interessanten Versuchen *Wertheimers* beim phlorrhizinvergifteten Hund geht eindeutig hervor, daß sich die sehr starke Leberverfettung und in Abhängigkeit davon die Ketonkörperbildung sowohl durch Insulin als auch durch starke Kohlehydratzufuhr allein, verhindern bzw. bis zu einem gewissen Grade aufheben läßt. Bei der Leberverfettung durch Phosphorvergiftung mit ihrer viel geringeren Ketonurie, gelingt dies keineswegs. Es scheint sich hieraus ein Zusammenhang zwischen stärkerer Ketonkörperbildung als Ausdruck der Angreifbarkeit des Leberfettes und der Mobilisierbarkeit bzw. Verdrängbarkeit aus der Leber zu ergeben. Es darf vielleicht hieraus gefolgert werden,

daß genau so wie die Mobilisierbarkeit und Verbrennbarkeit des Leberglykogens für die Verhinderung der Ketonämie eine Rolle spielt, eine zum mindesten normal starke oder sogar gesteigerte Fettverbrennung, wenigstens bis zur C_4-Stufe für die Entstehung der Ketonkörpervermehrung wesentlich ist. So wenig der absolute Glykogengehalt der Leber der alleinige Maßstab für einen normalen und vollständigen Ablauf der Fettverbrennung in der Leber ist, so wenig sagt der absolute Fettgehalt der Leber etwas darüber aus, wieviel davon zur Verbrennung herangezogen wird und wieviel Ketonsäuren bei Kohlehydratmangel entstehen werden. Ein Maßstab dürfte in dem allerdings schwer zu übersehendem Verhältnis zwischen mobilisierbarem Glykogen und mobilisierbarem Fett gegeben sein und nicht in dem absoluten Gehalt der Leber an beiden Stoffen. Bei der Phosphorfettleber, bei der Leberverfettung mancher Cirrhoseformen, vielleicht noch mehr bei den Cirrhosen mit mehr schrumpfender Tendenz, vielleicht auch beim pankreaslosen Hund, bei dem eine merkwürdig geringe Neigung zur Ketonbildung besteht, kann die relativ geringe Ketonurie nur in einer geringen Angreifbarkeit des Fettes in der Leber zu suchen sein. Es erscheint vielleicht auf diesem Wege möglich, die von *Stroebe* gefundene und als noch ungeklärt bezeichnete Differenz im Glykogengehalt der Leber einerseits, im Fettgehalt und Ketonämie andererseits zu erklären.

Wenn sich auch aus dem bisher Gesagten ergibt, daß keineswegs so einfache Beziehungen zwischen Glykogengehalt bzw. Armut der Leber und Entstehung der Ketonkörper bestehen, wie man früher annahm, daß also nicht einfach bei Glykogenmangel eine Fetteinlagerung in der Leber mit nicht völliger Verbrennung stattfindet, so sind doch zweifellos Zusammenhänge dieser Art vorhanden. Bewiesen ist dies zunächst schon dadurch, daß wir Ketonkörper in vermehrter Menge immer dann auftreten sehen, wenn ein Unvermögen des Organismus zur Glykogensynthese in der Leber besteht. Dieses Unvermögen, das vorhin bereits im *Naunyn*schen Sinne als Dyszooamylie bezeichnet wurde, sagt zunächst in keiner Weise etwas über seine Ursache aus. Seine Folge ist in allen Fällen eine Ketonämie bzw. Ketonurie. Die Ursache für diese Dyszooamylie kann in vielen Fällen in reiner Form zutage treten, oftmals wird aber aus der einen Form durch sekundäre Folgen, die sich in Organschädigungen äußern kann, schließlich ein Übergang in eine kausal anders bedingte Art zu finden sein.

Bei Betrachtung der einzelnen Formen von Dyszooamylie, also der Verhinderung der Glykogenbildung, muß unterschieden werden je nach den verschiedenen Punkten, wo eine Störung vorliegen kann. Das ist einmal am Substrat und am Bildungsort, zum andern an den Hormonen, die eine Glykogenie bzw. eine Glykogenolyse bewirken, möglich.

Als reinste und häufigste Form ist die anzusehen, bei der sowohl das Ausgangsmaterial, der Zucker wie die Bildungsstätte, die Leber, ungeschädigt vorhanden sind, aber bei der das synthetisierende Hormon, das Insulin, fehlt. Es handelt sich in einem solchen Falle um einen Diabetes. Eine weitere reine Form liegt (zunächst wenigstens) beim Hungerzustand vor, bei dem Insulin und Leber intakt erscheinen, bei der aber der Zucker zur Synthese fehlt. Es scheint allerdings so, als ob diese Form bei längerem Fortbestehen des Hungerzustandes bis zu einem gewissen Grade in die erstgenannte übergehen könnte, da sich offenbar eine Pankreasfunktionsschwäche hinzugesellt, so daß, allerdings nur solange der Hunger anhält, sie dem Diabetes ähneln kann. Als weitere wäre die hepatogene Dyszooamylie zu erwähnen, wobei die verfügbare Zuckermenge und die Insulinproduktion und -wirksamkeit unverändert sind, bei der aber die Leber durch cirrhotische oder andere Prozesse nicht aufnahmefähig bzw. zur Neubildung von Glykogen unfähig ist. Es ist dabei zunächst gleichgültig, ob die Leber gewissermaßen verstopft ist durch nicht oder schwer mobilisierbares Fett oder möglicherweise auch durch Einlagerung von Glykogen, das einer einigermaßen schnellen und genügend großen Glykogenolyse nicht zugeführt werden kann, wie es für den Fall von *van Creveld* zu gelten scheint. Das Maßgebende dürfte hierbei sein, daß nur eine geringe Zellzahl zur Aufnahme von wiedermobilisierbarem Glykogen gegenüber dem fest in der Leber fixierten und damit unbrauchbaren, zur Verfügung steht. Diese selbe Form entsteht in gleicher Weise, wenn eine größere Zahl von Leberzellen durch Cirrhose oder Krebs der glykogenbildenden Funktion entzogen wird. Als vierte Art wäre die anzusehen, bei der alle drei bisher besprochenen Faktoren vorhanden und funktionstüchtig sind, die Leber aber nicht in der Lage ist, das gebildete Glykogen zu halten, bei der also die Glykogenolyse über die Glykogenbildung und -fixation überwiegt. Auch hier ist eine Dyszooamylie anzunehmen, in deren Folge eine Ketonämie auftreten muß. Es ist nicht ausgeschlossen, daß in diese vierte, noch hypothetische, Gruppe das Krankheitsbild des acetonämischen Erbrechens und das Schwangerschaftserbrechen einzureihen sind. Es wird auf die ätiologisch möglichen Zusammenhänge beim acetonämischen Erbrechen später noch einzugehen sein. Daß Übergänge von einer Gruppe in eine andere bzw. das gleichzeitige Bestehen mehrerer Faktoren, die eine Dyszooamylie bewirken, nebeneinander möglich ist, soll nicht bezweifelt werden. Der Übergang von hepatogener Dyszooamylie in echten Diabetes konnte späterhin bei dem Fall von *Wagner* und *Parnas* beobachtet werden. Der Übergang von Schwangerschaftsketonurie in hepatogene Formen, die dann einen bleibenden Charakter annehmen, ist bekannt. Wir wissen, daß der zunächst vorliegende Zustand eine Reihe anderer, noch intakter Funk-

tionen, die zu diesem Komplex gehören, schädigen kann. So wissen wir, daß die Leber durch die lang anhaltende Glykogenarmut geschädigt wird, ebenso die Pankreasfunktion durch den Hunger und vielleicht die Wirksamkeit des Insulins durch die Ketose (*Wertheimer*).

Das Entstehen einer Ketose ist bei allen Formen von Dyszooamylie dieselbe. Es ist hierbei gleichgültig, aus welchem Grunde die Glykogenbildung nicht möglich ist. Der Mangel an Leberglykogen ist für das nicht vollständige Durchbrennen der Fettsäuren und ihren Übergang in das Blut verantwortlich zu machen. Der allgemeine Ausdruck für das Vorliegen einer Dyszooamylie ist im Anstieg des Blutzuckers über die Norm nach Kohlehydratbelastung und in dem langsamen Abfall der Blutzuckerkurve zu erblicken. Wir sehen das nicht nur beim Diabetes, sondern auch bei den hepatogenen Formen, beim Hunger und wenn wir so sagen dürfen, auch der Dyszooamylie beim acetonämischen Erbrechen. Erreicht der Blutzuckerwert genügend hohe Grade, so kann es bei allen diesen Formen auch zur Zuckerausscheidung im Urin kommen.

Wie im vorhergehenden gezeigt wurde, bleibt zur Erklärung der Störung im Kohlehydratstoffwechsel beim acetonämischen Erbrechen, soweit dessen auslösende Ursache in Betracht kommt, nach Ausschaltung alles anderen nur eine Störung im Verhältnis der Glykogenie zur Glykogenolyse, als der maßgebenden Faktoren, die für den Glykogengehalt der Leber verantwortlich sind, zur Erklärung übrig. Es erhebt sich die Frage, durch welche Einflüsse nervöser oder hormonaler Art es einerseits zur Glykogenverarmung der Leber kommt, andererseits, welche Faktoren für die vermehrte Fetteinwanderung aus den Fettdepots in die Leber verantwortlich zu machen sind. Wie wir gesehen haben, ist noch nicht ohne weiteres in der Glykogenverarmung der Leber die Ursache für die Fetteinwanderung allein zu suchen, wenn sie auch die Vorbedingung dafür schafft.

Es stehen sich offenbar bei diesem Komplex die beiden nervösen Systeme, das sympathische und parasympathische, in ihren Einflüssen direkt gegenüber und ebenso die ihnen entsprechenden Hormone, das Adrenalin und das Insulin. Wir wissen einerseits aus den Versuchen von *v. Issekutz* sowie *Bornstein*, daß das Adrenalin in der Leber eine starke Glykogenolyse auszulösen vermag, in deren Folge eine Fetteinlagerung und im Anschluß daran eine vermehrte Ketokörperbildung aufzutreten pflegt. Diese glykogenolytische Wirkung äußert sich zunächst in einem Anstieg des Blutzuckers. Daß diese Wirkung ihren Angriffspunkt in der Leber, und nur in dieser hat, konnten *Mann* und *Magath* am leberlosen Hund nachweisen, bei dem im Anschluß an eine Adrenalininjektion kein Blutzuckeranstieg mehr erfolgte. Andererseits konnten *v. Issekutz* und *Bornstein* den antagonistischen Effekt des Insulins

durch Aufhebung dieser Adrenalinwirkung nachweisen. Weiterhin ergibt sich aus Versuchen einer ganzen Reihe von Autoren, daß das Insulin eine Glykogenie in der Leber zum mindesten beim pankreaslosen Hund bewirkt, beim Menschen nach Ansicht von *Staub* u. a. ebenfalls, sofern gleichzeitig eine genügende Kohlehydratzufuhr erfolgt. Auf jeden Fall ist durch Insulin nach der heute allgemein gültigen Auffassung eine Neigung zur Glykogenbildung nachzuweisen. Das Bestehen eines Antagonismus zwischen Insulin und Adrenalin in Beziehung auf den Kohlehydratstoffwechsel erscheint immerhin so gesichert, daß *Lichtwitz* in seinem Lehrbuch der klinischen Chemie erklärt, die Blutzuckerkurve drücke das Verhältnis der Stärke der beiden Antagonisten, Adrenalin und Insulin, aus.

Daß dieser Antagonismus auch für den Fettstoffwechsel gilt, bis zu einem gewissen Grade und für einen bestimmten Teil desselben allerdings in Abhängigkeit von dem mit ihm gekoppelten Zuckerstoffwechsel, ergibt sich einmal aus der Fettmobilisation in der Peripherie durch Adrenalin und seine Wanderung nach der Leber hin und durch die Verhinderung dieses Vorganges durch Insulin, wobei zweifellos beiden Hormonen eine periphere Wirkung zukommt. Zum anderen läßt sich dieser Antagonismus durch die jeweilige Wirkung einer Injektion auf die Ketonkörperbildung nachweisen. *Raab* fand beim hungernden Hund durch Adrenalin eine starke Vermehrung der Ketonämie, die beim Hund an und für sich nicht so leicht zu erreichen ist. *Salomonsen* sah denselben Effekt bei Acetonämikern und bei Neurolabilen, und zwar um so stärker, je tiefer der Blutzucker lag, offenbar also, je geringer die Kohlehydratreserven waren. *Snapper* und *van Creveld* beobachteten bei ihrem Kind mit hepatogener Hypoglykämie, bei dem eine Nüchternketonurie bestand, durch eine Adrenalininjektion unter starker Vermehrung der Ketokörperausscheidung sogar das Auftreten eines regelrechten acetonämischen Erbrechens, eine Wirkung, die auch *Heymann* bei einem Kinde, das zu acetonämischem Erbrechen an und für sich schon neigte, im Anschluß an kohlehydratarme Ernährung und eine derartige Injektion erlebte. Nach kohlehydratreicher Kost trat dieses Ereignis nicht mehr ein. Es sei dabei bemerkt, daß durch die Kohlehydratzufuhr stets eine Anregung der Insulinproduktion beim nichtdiabetischen Menschen bewirkt wird, so daß der Adrenalinwirkung neben dem vermehrten Glykogengehalt der Leber auch ein erhöhter Insulinspiegel im Blut gegenübersteht.

Besonders eingehend haben *Hirschhorn* und *Pollak* den sog. Adrenalineffekt untersucht. Sie fanden stets, falls eine Neigung zur Ketose vorlag, eine deutliche Steigerung derselben durch Adrenalin, besonders stark ausgeprägt bei Graviden, bei akuten, infektiösen Prozessen und beim Asthma. Durch Kohlehydratzufuhr ließ sich meist, außer in den

Fällen mit ganz besonderer Disposition, dieser Effekt verhindern. Auch *Hirschhorn* und *Pollak* glauben, daß, unabhängig vom Glykogengehalt der Leber, das Adrenalin noch einen besonderen Einfluß auf die Fettwanderung zur Leber und den Fettabbau bis zu den C_4-Fettsäuren hat.

Wir selbst konnten bei einem Fall von hepatogen bedingter Neigung zur Hypoglykämie, der demnächst zur Veröffentlichung kommen soll, bei dem im allgemeinen keine Nüchternketonurie bestand, trotz vorausgegangener kohlehydratreicher Nahrung mit gleichzeitiger Insulinverabfolgung zwecks möglichst reichlicher Glykogenablagerung in der Leber, 3 Stunden nach einer Injektion von $^1/_2$ mg Adrenalin, bei dem nüchternen Kinde eine deutliche Ketonurie in Erscheinung treten sehen.

Wie an der ketogenen Wirkung des Adrenalins, ist auch an der antiketogenen des Insulins nicht zu zweifeln, und zwar worauf ausdrücklich hingewiesen werden soll, nicht nur durch Glykogenablagerung in der Leber und damit Schaffung günstiger Verbrennungsverhältnisse für die Fette. *Tannhauser* und *Mezger* sahen bei der Landstreicherketonurie durch Insulin auch ohne Kohlehydratzufuhr ein, wenn auch nur vorübergehendes Verschwinden dieser Fettsäuren aus dem Urin. Die Verhinderung der Fetteinlagerung in die Leber beim phlorrhizindiabetischen Hund durch Verhinderung der Fettmobilisation in der Peripherie und die Verdrängung schon eingelagerten Fettes aus der Leber durch Insulin, ist durch die Versuche *Wertheimers* erwiesen. *Löw* und *Krčema* konnten ebenfalls durch Insulin eine Fettverarmung der Leber, bei der es durch Hunger zu einer Fettanreicherung gekommen war, erzielen. Ob es sich bei diesen Antagonismus auch um einen solchen des sympathischen und parasympathischen Systems handelt, läßt sich wohl noch nicht mit Sicherheit entscheiden. *Staub* neigt dazu, die Ausschwemmung des Adrenalins durch sympathischen Reiz, die des Insulins durch einen parasympathischen zu erklären. Umgekehrt ist, wie das Adrenalin sympathicusreizend wirkt, das Insulin als parasympathischer Reiz zu betrachten, eine Ansicht, der sich neuerdings auch *Goldstein* bis zu einem gewissen Grade anschließt.

Einen sehr interessanten Einblick in die hormonale bzw. zentralnervöse Regulation des intermediären Fettstoffwechsels, soweit es sich um eine erste Phase, die Wanderung aus den Depots und die Einlagerung in die Leber handelt, geben die Tierversuche von *Wertheimer*, die zum Teil schon erwähnt wurden. Ein Versuch, der speziell für die Frage der zentralen Regulation angestellt wurde, soll hier noch kurz besprochen werden. *Wertheimer* durchschnitt Hunden das Rückenmark einmal in Höhe der oberen Brustwirbelsäule, zum anderen in deren unteren Segmenten und konnte nun beobachten, daß die Verfettung der Leber durch Phlorrhizinvergiftung bei den Tieren mit oberer Rückenmarks-

durchschneidung ausblieb bzw. wenn die Phlorrhizinvergiftung vorangegangen war, sich wieder zurückbildete. Bei der tiefer gelegenen Rückenmarksdurchschneidung trat diese Wirkung nicht in Erscheinung. Da die Glykogenolyse in der Leber durch die Operation in keiner Weise beeinflußt wurde, die Leber also weiterhin an Glykogen verarmte, schien dies einmal dafür ein Beweis zu sein, daß die Glykogenarmut der Leber allein noch keine Fetteinwanderung in die Leber nach sich zu ziehen vermag. Zum anderen schien seine Vermutung bestätigt, daß die Fettmobilisierung in der Peripherie und die Wanderung zur Leber hin durch zentralnervöse Einflüsse reguliert werde. Es läßt sich unserer Ansicht nach für diese Erscheinung noch eine zweite Deutung finden, die nahegelegt wird durch Wirkung des Adrenalins auf die Verfettung und Ketonkörperbildung in der Leber bzw. durch die Hemmung dieser Erscheinungen durch Insulin. Es wird durch die obere, nicht aber durch die untere Durchschneidung des Rückenmarkes bewirkt, daß sowohl die Leber wie auch die Nebenniere nicht mehr über ihre sympathischen Bahnen gereizt werden können, es ist daher durchaus denkbar, daß genau so gut, wie es durch Ausfall der direkt zur Leber gehenden sympathischen Bahnen, nicht mehr zur zentralen Glykogenausschüttung in der Leber kommt, auch die Adrenalinausschüttung durch Ausschaltung der zur Nebenniere gehenden sympathischen Bahnen verhindert wird. Hierdurch wird auch die glykogenolytische Wirkung des Adrenalins auf die Leber vermißt werden. Es kommt also praktisch zu einem Überwiegen des normal sezernierten Insulins und damit zu dem Effekt, den auch eine Insulininjektion beim phlorrhizinvergifteten Hund macht. Auch aus den Versuchen von *Macleod* u. a. wissen wir, daß ein sympathischer Reiz auf die Leber nur bei intakter Nebenniere und ebenso intaktem Plexus hepaticus wirksam sein kann. Es liegt demnach durchaus auf der Hand, daß durch diese Versuche eine Ausschaltung des Adrenalsystems gegegeben ist, wodurch die Bedeutung des Adrenalins für die Fettwanderung besonders gut gezeigt wird.

Aus dem bisher erörterten Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels sowohl beim acetonämischen Erbrechen wie auch bei allen ähnlich gelagerten Erkrankungen, die als nichtdiabetische Ketonurie in Erscheinung treten, ergibt sich die Frage, ob es nicht zweckmäßig ist, therapeutisch Insulin anzuwenden, wobei über die Notwendigkeit einer Zuckerzufuhr bei dem Kohlehydrathunger des Organismus wohl kein Wort verloren zu werden braucht. Es sei gleich von vornherein bemerkt, daß wir eine Insulinbehandlung selbstverständlich immer nur bei gleichzeitiger energischer Kohlehydratzufuhr anwenden sollten, wobei darauf zu achten ist, daß bei oraler Zufuhr es nicht durch Erbrechen zum Verlust der aufgenommenen Nahrung kommt. Eine unbedingte Indikation, Insulin zu geben, liegt wohl auf jeden Fall immer dann

vor, wenn eine stark vermehrte Urobilogenausscheidung im Urin evtl. auch ein leichter Ikterus neben der Störung im Kohlehydratstoffwechsel eine beginnende ernstere Leberschädigung anzudeuten scheinen. *Umber* weist mit Recht darauf hin, daß die Leber nur unter dem Schutz eines genügend großen Glykogendepots richtig ihre Aufgaben zu erfüllen in der Lage ist bzw. daß mit einer Glykogenanreicherung in der Leber eine Parenchymschutztherapie durchgeführt werde. *Richter* und *Umber* haben die sich daraus ergebende Konsequenz gezogen und durch Insulin bei gleichzeitiger Kohlehydratzufuhr die Glykogensynthese und -fixation zu beeinflussen versucht. Da aber eine Erschwerung der Glykogenablagerung auch bei schweren Fällen von acetonämischem Erbrechen nicht bezweifelt werden kann, vielleicht sogar, wie *Wertheimer* aus seinen Versuchen schließen zu können glaubt, durch die Acidose allein schon eine Verminderung der Wirksamkeit auch des in normaler Menge sezernierten Insulins eintreten kann, ist es wohl nicht unberechtigt, Insulin in größeren Dosen zu geben. Wenn auch die dadurch bewirkte Fettverarmung in der Leber eine Verminderung der Ketonurie zur Folge haben wird, so kann es nur durch eine energische gleichzeitige Zufuhr von Kohlehydrat zu einer Glykogenbildung in der Leber kommen. Zum mindesten wird durch diese Behandlung erreicht, daß der nach *Bessau* bestehende Circulus vitiosus, das sich gegenseitige Steigern von Ketonämie und Erbrechen, durch das Verschwinden der Ketonkörper aus dem Blut unterbrochen wird. Das nach Aufhören des Erbrechens durch die *Bessau*sche Luminalbehandlung in schweren Fällen oft noch längere Bestehenbleiben der Ketonämie, zeigt schon an, daß noch eine intensive Weiterbehandlung erforderlich ist. Weiter erscheint die Insulinverabreichung auch angezeigt, wenn man annimmt, daß die Ketonurie im Verlauf des Erbrechens zu einem Teil als eine Hungerketonurie zu betrachten ist, vor allem, wenn man, wie *Staub* glaubt, daß es dabei zu einen Insulinmangel kommt, der vielleicht durch die Inanition bedingt ist. Auch *Fanconi* weist neuerdings wieder darauf hin, daß er während der Zeit der Brechanfälle bei Kohlehydratzufuhr mehrfach starke Hyperglykämien gesehen habe, die auf eine Funktionsschwäche des Pankreas bezogen werden müßten. Ein letzter und nicht unwesentlicher Grund scheint ferner nach dem vorhin Besprochenen auch darin zu liegen, daß der Organismus bei diesen Formen schwerer Brechzustände eine Reaktion im Stoffwechsel zeigt, wie sie bei einem Hyperadrenalismus zu erwarten wäre, der, wenn er vielleicht auch nicht als absolut bestehend angenommen werden muß, doch wohl relativ durch Unterfunktion des insulären Apparates in Erscheinung treten kann. Auf jeden Fall scheint ein Überwiegen des Adrenalsystems funktionell sich bemerkbar zu machen, woraus sich die Indikation einer Insulingabe ableiten läßt.

Es sei allerdings nicht verhehlt, daß es im ganzen nur wenige Verfechter der Insulintherapie gibt, die meisten Autoren tun sie mit der wohl sicher nicht richtigen These ab, daß das Nichtbestehen einer Hyperglykämie die normale Funktion des insulären Pankreasanteils beweise. *Fanconi* weist mit Recht darauf hin, daß diese Hyperglykämie zu finden ist, wenn man sie in richtigem Zeitpunkt, d. h. nach Kohlehydratzufuhr, sucht. Dementsprechend tritt auch er für eine Insulinbehandlung mit gleichzeitiger Kohlehydratzufuhr ein, wobei er gute Erfolge zu haben glaubt. Neben den guten Erfolgen, die im Ausland dem Insulin nachgerühmt werden, glaubten in Deutschland nur wenige, besonders *L. F. Meyer* und *Bamberg*, die dabei gleichzeitig die wasserbindende Funktion des Insulins als unterstützend ansahen, eine gute Wirkung in der Anfallszeit gesehen zu haben. *Pick* beschreibt einen schweren Brechzustand bei postoperativer Acidose, die er in Parallele zum acetonämischen Erbrechen stellt, wobei nach vergeblicher anderweitiger Behandlung auf Insulin und Kohlehydratzufuhr hin eine prompte Wendung zum Besseren eintrat. Ebenfalls glaubt *P. Meyer* in 2 Fällen von sehr starkem Erbrechen, die mit Acetonurie einhergingen, einen schlagartigen Erfolg bei dieser Therapie gesehen zu haben. Daß also die Insulintherapie nicht, wie *Kleinschmidt* im neuen Handbuch von *Pfaundler-Schlossmann* angibt, von falschen Voraussetzungen ausgeht, ist vielleicht aus dem Besprochenen zu ersehen. Ob es zweckmäßig ist, unter Umständen die Kohlehydratzufuhr bei allen Fällen akuter Glykogenverarmung der Leber, in denen eine schnelle Auffüllung zur Vermeidung von schwereren Schädigungen durch das Bestehen der Acidose erwünscht ist, in Form eines leichter als Glykogen in der Leber abzulagernden Zuckers, etwa in Form von Lävulose, vorzunehmen ist, muß weiteren Versuchen vorbehalten bleiben.

Trotzdem das Krankheitsbild des acetonämischen oder besser ketonämischen Erbrechens (*Schiff*) schon ziemlich lange bekannt ist, scheint der Streit der Meinungen über die Ätiologie dieses Leidens auch heute noch keineswegs zum Abschluß gekommen zu sein, trotzdem durch eine Reihe von Untersuchungen die jeweiligen Ansichten weitgehend geklärt und gesichert schienen. Im wesentlichen haben sich heute zwei Anschauungen herauskrystallisiert, die noch bis in die jüngste Zeit sich als scheinbar direkt gegenüberstehend diskutiert wurden. Die einen nehmen eine Stoffwechselstörung, deren Sitz in der Leber zu suchen sei, als die auslösende Ursache für das Zustandekommen der Brechattacken an, leugnen dabei aber das Bestehen einer neuropathischen Konstitution keineswegs, die sie nur als unterstützenden Faktor ansehen. Die anderen glauben, der neuropathischen Konstitution und einer zentral-nervösen Störung im Brechzentrum die Hauptschuld zuschieben zu müssen. Sie begründen ihre Ansicht damit, daß vor allem Anfälle von aceton-

ämischen Erbrechen auch ohne wesentliche Ketonämie beobachtet wurden und daß andererseits die sehr starke Ketose beim Diabetes nie zu den entsprechenden Zuständen des ketonämischen Erbrechens führt.

Nach dem bisher Besprochenen dürfte wohl (wie es heute auch zumeist geschieht) die Theorie von *Hilliger* und *Knöpfelmacher*, sowie die *Schiffs*, die einen Hypadrenalismus bzw. Hyperinsulinismus mit erschwerter Gylkogenolyse annehmen möchten, abzulehnen sein. Betont sei allerdings, daß auch neuerdings wieder *van Creveld* die Möglichkeit einer zu festen Glykogenfixation in der Leber, die auch für das acetonämische Erbrechen Geltung haben sollte, glaubt bewiesen zu haben. Auch *Seckel* hält diese Ansicht für durchaus möglich. Dagegen sprechen die neuesten Untersuchungen von *Beumer* und *Loeschke*, die bei einem Falle von Glykogenose zwar auch Neigung zu Hypoglykämie und Ketose, aber starke Überempfindlichkeit gegenüber Insulin sahen, nicht in diesem Sinne, da Kinder mit acetonämischem Erbrechen gegenüber Insulin nicht sehr empfindlich zu sein pflegen. Außerdem weisen die beiden Autoren bei ihrem Fall auf das Bestehen einer Leukocytose hin, während *Hecker* bei acetonämischem Erbrechen im allgemeinen Leukopenie feststellen konnte. Die früher geäußerte Ansicht von *Seckel*, daß eine primäre Stoffwechselstörung, die dem Diabetes nahestehen soll, bestehe, ist heute wohl nicht mehr haltbar. Von den Autoren, die außer den eben genannten, allerdings von einem anderen Gesichtspunkt ausgehend, für das Vorliegen einer primären Stoffwechselstörung eintreten, ist vor allem *Heymann* zu nennen, der darauf hinweist, daß die Möglichkeit einer Anfallsauslösung durch Kohlehydratentzug mehr beweisend sei für das Vorliegen einer primären Störung, allerdings bei neuropathischen Kindern, als der negative Ausfall dieses Versuches wie andere Autoren, vor allem *Salomonsen*, feststellten. Die Parallelen, die er zum Schwangerschaftserbrechen findet, sind ihm ein weiterer Beweis für seine Anschauung, da bei der Hyperemesis gravidarum das Auftreten von Leberschädigungen oft zu beobachten ist und das Auftreten von Stoffwechselanomalien damit gut in Zusammenhang gebracht werden kann. Auch *Geelmuyden*, *Meyer* und *Bamberg*, *von Noorden-Isaak*, um nur einige zu nennen, glauben ebenfalls in einer primären Kohlehydratstoffwechselstörung mit nachfolgender Ketonurie das Wesentliche der Erkrankung zu sehen. Auch *Lichtwitz* schließt sich dieser Ansicht an und weist darauf hin, daß das Erbrechen durch Beseitigung der Ketonkörper zur Verminderung der primären Acidose und sogar zur Umkehrung in ihr Gegenteil führen kann. Ebenso wird für das acetonämische Erbrechen der Erwachsenen von *Schloss* neben einer Neuropathie das Vorliegen einer Stoffwechselstörung angenommen, wobei auch er auf die dabei zu beobachtenden Leberschädigungen hinweist.

Eine ganze Reihe von Autoren, unter anderen *Kleinschmidt*, stehen im Gegensatz hierzu auf dem Standpunkt, daß eine reine Neurose dem Krankheitsbild zugrunde läge und daß eine Stoffwechselanomalie völlig abzulehnen sei. Auch *Salomonsen* glaubt, da er zwischen neurolabilen Kindern und Acetonämikern in der anfallsfreien Zeit in ihrer Reaktion auf Kohlehydratentzug durch Stoffwechseluntersuchungen keinen Unterschied zu bemerken vermochte, alle Veränderungen, die diese Kinder zeigten, als physiologische Reaktion auf den Hunger, der vielleicht durch einen Infekt oder sonstiges ausgelöst werde, ansehen zu können. Er glaubt, ein nervöses Moment allein für das Auftreten der Brechanfälle verantwortlich machen zu dürfen. *Bessau* schließt sich im wesentlichen den Folgerungen *Salomonsens* an, präzisiert aber klarer den Weg, auf dem die Ketonkörpervermehrung zustande kommt, indem er eine auf sympathischen Bahnen verlaufende, zentral-bedingte Glykogenolyse in der Leber annimmt, die zur Ketonämie führt. Gleichzeitig soll ein ebenfalls zentral-bedingter, erhöhter Tonus im Brechzentrum bestehen. Das Entstehen einer Stoffwechselstörung im Anschluß an die Glykogenolyse wird von *Bessau* keineswegs abgelehnt, nur folgert er nicht so weit, wie man es wohl bei schweren Formen des acetonämischen Erbrechens tun muß, wobei, wie besprochen wurde, zweifellos echte und auch schwere Störungen einzelner Stoffwechselfunktionen und schließlich auch einiger Organe und Organfunktionen auftreten können. Verwunderlich bleibt bei allem, daß *Bessau* trotz seiner Annahme einer auf sympathischen Bahnen verlaufenden Glykogenolyse in der Leber, das diesen entgegenwirkende vagotrope Insulin für die Behandlung als unbegründet ablehnt. *Tannhauser* geht noch einen Schritt weiter und nähert sich damit einem Standpunkt, den auch wir einnehmen möchten. Er glaubt sowohl für das acetonämische Erbrechen als auch für das Schwangerschaftserbrechen eine gesteigerte Glykogenolyse in der Leber durch einen erhöhten Adrenaltonus annehmen zu dürfen, wobei eine primäre Leberschädigung oder Insuffizienz des insulären Apparates abgelehnt wird.

Auf Grund der im vorhergehenden besprochenen Ergebnisse und Überlegungen halten wir es für durchaus möglich und angebracht, die Ansichten verschiedener Autoren, die sich jetzt noch gegenüberzustehen scheinen, auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen, da zweifellos manches in einem unmittelbaren Abhängigkeitsverhältnis voneinander zu stehen scheint. Auch wir möchten annehmen, daß die Voraussetzung für das gesamte Geschehen eine neuropathische Grundlage darstellt, bei der sich allerdings, wenn auch keine direkte Stoffwechselanomalie, nachzuweisen ist, doch eine etwas veränderte Stoffwechsellage zeigt. Dies gilt sowohl für das acetonämische Erbrechen der Kinder wie der Erwachsenen und wohl auch für das Schwangerschaftserbrechen. Als

zweites erscheint es uns gesichert, daß eine Stoffwechsel- und Organfunktionsstörung vorliegt, allerdings nicht primär, also nicht als Ursache des ganzen Vorganges, sondern sekundär entstanden auf der Grundlage des Kohlehydrathungers infolge der Glykogenolyse und durch die Glykogenarmut der Leber. Die Veränderung der Stoffwechsellage bei diesen Kindern in gesunden Tagen möchten wir in ihrer Neigung zur Ketose erblicken, die folgern läßt, daß eine dauernde relative Glykogenarmut in der Leber vorliegt. Betonen möchten wir ausdrücklich, daß, wenigstens bei schweren Formen des acetonämischen Erbrechens, es sich nicht, wie *Salomonsen* annimmt, um eine physiologische Reaktion auf den Hunger handelt, sondern daß die zu beobachtenden Leberfunktionsstörungen als ein pathologischer Zustand und eine pathologische Reaktion zu betrachten sind. In den Mittelpunkt des ganzen Komplexes möchten wir einmal die bereits erwähnte gesteigerte Bereitschaft zur Glykogenolyse stellen, zum anderen die sehr stark erhöhte, jedenfalls weit über das Maß einer Hungerreaktion hinausgehende Neigung solcher Kinder zur peripheren Fettmobilisierung und Fettwanderung zur Leber hin, sowie die gesteigerte Tendenz der Leber für das fehlende Glykogen, Fett zu den Verbrennungsprozessen heranzuziehen und infolge mangelnden Leberglykogens nur unvollständig, d. h. bis zur Stufe der Ketonsäure, abzubauen. Es kann sich hierbei nicht lediglich, wie *Bessau* geneigt ist, anzunehmen, um eine zentralausgelöste, auf sympathischen Bahnen direkt zur Leber gehende Leberglykogenolyse handeln, obwohl wir diese Faktoren keineswegs ablehnen wollen, sondern durchaus glauben, daß dieser Weg eine erhebliche Rolle dabei mitspielt. Es ergibt sich aus den angeführten Versuchsresultaten, daß für die vermehrte Fettumsetzung die Leberglykogenverarmung allein nicht ein genügender Anreiz sein kann, es muß hierzu noch ein zweiter wirksamer Faktor angenommen werden. Aus der Wirkung des Adrenalins bzw. umgekehrt, der Ausschaltung der Nebenniere im Tierversuch auf den Fettgehalt der Leber und daraus folgernd auf den Ketonkörpergehalt des Blutes, weiterhin aus der sehr starken Überempfindlichkeit der Acetonämiker und der Neurolabilen auf eine Adrenalininjektion, ist auf die Möglichkeit eines dauernden, latent bestehenden Hyperadrenalismus zu schließen. Wir glauben deshalb, die *Bessau*sche Ansicht über die zentrale sympathische Reizung dahingehend erweitern zu dürfen, daß dieser Reiz auch über die Nebenniere laufen und durch dauernd leicht vermehrte Adrenalinausschüttung einen Dauerzustand geringer Glykogenreserven in der Leber bewirken kann. Durch einen akuten, neu hinzukommenden Reiz, wie ihn ein Infekt oder ähnliches darstellt, kommt es bei dazu neigenden Kindern zu einer Verstärkung dieser Wirkung, die neben den direkt zur Leber vom Zentralnervensystem ausgehenden Reizen zur Glykogenolyse noch als neuen Reiz eine verstärkte Adrenalinwirkung

zur Geltung kommen läßt. Es kommt dadurch zu einer vermehrten Fetteinwanderung und Ketonkörperbildung. Die in schwereren Fällen von acetonämischem Erbrechen beobachtete Hyperglykämie auf Kohlehydratzufuhr, kann unter diesem Gesichtswinkel als eine Unterdrückung der Insulinwirkung durch die Hyperadrenalinämie aufgefaßt werden. Das Weiterbestehen der Ketose auch nach Aufhören des Erbrechens und nach Beruhigung des Brechzentrums durch Luminal, ist ein Hinweis für das Weiterbestehen der Stoffwechselstörung, die durch die Hyperadrenalinämie als bedingt angesehen werden könnte. Der Rückgang einer künstlich durch Adrenalin erzeugten Ketonurie nach Aufhören der Adrenalinwirkung, wie es *Hirschhorn* und *Pollak* zeigen konnten, trotz weiter bestehendeu Glykogenmangels in der Leber, scheint ein Beweis dafür zu sein, daß außer dem Glykogenmangel in der Leber für das Entstehen einer stärkeren Ketose noch ein Hyperadrenalismus erforderlich ist. Aus dem Weiterbestehen der Ketose beim Acetonämiker, wie es eben besprochen wurde, ist dementsprechend auch auf ein Weiterbestehen der vermehrten Adrenalinproduktion zu schließen, andernfalls es, wie im Tierversuch, zu einem Aufhören der Ketonbildung kommen müßte. Erst wenn es durch starke Kohlehydratzufuhr zu einer vermehrten Anreizung zur Insulinproduktion kommt, eher noch durch eine Insulininjektion, wird diesem Hyperadrenalismus entgegengetreten.

Das Geschehen im Kohlehydratstoffwechsel in der Leber bei Kindern, die zu acetonämischem Erbrechen neigen, ist als latente Dyszooamylie aufzufassen, bedingt durch einen dauernd leicht erhöhten Adrenaltonus, wobei es durch die intakte Inselfunktion nicht zu einer Hyperglykämie kommt. Durch einen auf nervösen Bahnen gehenden Reiz, kommt es zu einem Manifestwerden dieser Dyszooamylie durch zentralbedingte erhöhte Adrenalinausschüttung mit ihren Folgen, den Veränderungen im Abbau der Fette.

Betrachten wir die einzelnen mehr oder weniger in Erscheinung tretenden Faktoren, die die schweren Brechattacken auszulösen imstande sind, so erscheinen sie zunächst so different, daß es erklärlich ist, daß der Streit der Meinungen über die Ätiologie des Leidens nicht verstummen will. Und doch wäre es nach dem vorher Besprochenen vielleicht nicht ganz unmöglich, sie alle miteinander in Zusammenhang zu bringen, wenn wir uns vorstellen, daß die Stoffwechselvorgänge sowohl beim Gesunden wie beim latent Kranken einen Circulus darstellen, der bei einem Gesunden stabil, bei einem zu Erkrankungen Neigenden labil ist. Es ist daher verständlich, daß den einen eine Störung leichter aus dem Gleichgewicht bringt als einen anderen. Wenn wir einen solchen labilen Stoffwechselcirculus auch bei solchen Kindern annehmen, die zu acetonämischem Erbrechen neigen, so erscheint es gleichgültig, wo eine Störung angreift, um den gerade noch normalen Ablauf aus dem Gleich-

gewicht zu bringen, so daß ein pathologischer Circulus, womöglich sogar ein Circulus vitiosus, entsteht. Aus dem vorher Besprochenen ist zu ersehen, daß die Möglichkeit, den Stoffwechselablauf bei derartigen Kindern zu stören, verschiedenenorts, sowohl zentral wie peripher, gegeben ist. Wir sehen daher auch zentrale wie periphere Störungen als ursächliche Faktoren in Erscheinung treten.

Eine Reihe von Kindern erkranken offenbar im Anschluß an rein zentrale psychische Vorgänge, wie Ekel, Schreck, Angst, andere durch rein periphere wie fette Speisen, Magenüberladung, Magen-Darm-Erkrankungen. Eine weitere Gruppe zeigt die schwersten Erscheinungen des acetonämischen Erbrechens durch rein somatische Erkrankungen, vor allem fieberhafte Infekte und Infektionskrankheiten. *Stroebe* hat gezeigt, daß bei diesen letzteren Zuständen auch bei sonst gesunden Erwachsenen eine erhöhte Ketonämie und erschwerte Kohlehydratassimilation zu finden ist, hervorgerufen durch erschwerte Glykogeneinlagerung und dadurch bedingten Glykogenmangel in der Leber. Wir können daraus ersehen, daß erst recht bei den dazu neigenden Kindern das Fieber eine indirekte Ursache zum acetonämischen Erbrechen wird, wobei die Störung des intermediären Stoffwechsels eine direkte Folge des Fiebers ist. In ähnlicher Weise liegt auch bei den übrigen ätiologischen Faktoren eine primäre oder sekundäre Störung im intermediären Stoffwechsel vor, die dann ihrerseits zu dem voll ausgeprägten Krankheitsbilde führt. Wo die störenden Faktoren zunächst angreifen, bleibt dabei gleichgültig. Eine Voraussetzung in jedem Falle bleibt die erhöhte Ansprechbarkeit des Brechzentrums, deren Herabsetzung durch die Luminalbehandlung therapeutisch wirksam sein kann.

Literaturverzeichnis.

Bang, J., Der Blutzucker. Wiesbaden 1913. — *Bessau, G.*, Mschr. Kinderheilk. **49**, 90 (1931). — *Beumer, H.*, u. *A. Loeschke*, Klin. Wschr. **1932**, 1824. — *Billigheimer*, Dtsch. Arch. klin. Med. **136**, 1 (1921). — *Boller, R.*, u. *K. Überrack*, Klin. Wschr. **1932**, 511. — *Bornstein*, Klin. Wschr. **1924**, 681. — *Clerc, P.*, Z. klin. Med. **118**, 532 (1931). — *Creveld, S. van*, Z. Kinderheilk. **52**, 299 (1932). — *Fanconi, G.*, Jb. Kinderheilk. **133**, 251 (1931). — *Geelmuyden*, Acta med. scand. (Stockh.) **54**, 147 (1920). — *Goldstein, K.*, Erg. inn. Med. **42**, 741 (1932). — *Hecker, R.*, Erg. inn. Med. **7**, 242 (1911). — *Heymann, W.*, Z. Kinderheilk. **48**, 230 (1929) — Klin. Wschr. **1931**, 1697; **1932**, 1069. — *Heynemann, Th.*, Klin. Wschr. **1928**, 1813. — *Hilliger, G.*, Jb. Kinderheilk. **80**, 1 (1914). — *Hofmeister, F.*, Arch. f. exper. Path. **26**, 355 (1890). — *Hoppe-Seyler*, Münch. med. Wschr. **1900**, 53. — *Hirschhorn, S.*, u. *L. Pollak*, Z. klin. Med. **105**, 371 (1927). — *Isaak, S.*, Hoppe-Seylers Z. **89**, 78 (1914); **100**, 1 (1917). — *von Issekutz*, Biochem. Z. **147**, 264 (1924). — *Kleinschmidt, H.*, Handbuch der Kinderheilkunde von Pfaundler-Schlossmann **3**, 352 (1932). — *Klinke*, Zbl. Kinderheilk. **26**, 24 (1931). — *Knöpfelmacher*, Wien. med. Wschr. **1921**, 1151. — *Lehndorf*, Mschr. Kinderheilk. **53**, 29 (1932). — *Lichtwitz, L.*, Diabetes mellitus. Handbuch der inneren Medizin von Mohr-Staehelin **4** I, 667 u. 709 (1928) — Klin. Chemie. Berlin 1930. — *Löw, A.*, u. *A. Krčema*, Klin.

Wschr. **1932**, 584. — *Macleod, J. R.*, Kohlehydratstoffwechsel und Insulin. Deutsch v. Gremels. Berlin: Julius Springer 1927. — *Mann, F. C.*, u. *T. B. Magath*, Erg. Physiol. **23** I, 212 (1924). — *Meyer, L. F.*, u. *K. Bamberg*, Dtsch. med. Wschr. **1925**, 1100. — *Meyer, P.*, Klin. Wschr. **1931**, 155. — *von Noorden-Isaak*, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. Berlin **1927**, 187. — *Pick, Fr.*, Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1925**, 319. — *Raab, W.*, Z. exper. Med. **49**, 179 (1926). — *Salomonsen, L.*, Acta paediatr. (Stockh.) **9** (1929) — Amer. J. Dis. Childr. **40**, 718 (1930) — Klin. Wschr. **1932**, 584 — Z. Kinderheilk. **53**, 66 (1932). — *Schiff, E.*, Mschr. Kinderheilk. **42**, 429 (1929). — *Schloss, J.*, Dtsch. Arch. klin. Med. **168**, 347 (1930). — *Seckel, H.*, Münch. med. Wschr. **1927**, 1227 — Klin. Wschr. **1932**, 1430. — *Snapper, L.*, u. *S. van Creveld*, Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris **1928 II**, 1315. — *Staub, H.*, Erg. inn. Med. **31**, 121 (1927). — *Stroebe, F.*, Z. klin. Med. **118**, 507 (1931). — *Tannhauser, S. J.*, Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechsel-Krankheiten. 1929. — *Tannhauser, S. J.*, u. *H. Mezger*, Klin. Wschr. **1924**, 1989. — *Thoenes, F.*, Mschr. Kinderheilk. **48**, 515 (1930). — *Traugott*, Klin. Wschr. **1922**, 892. — *Umber, F.*, Med. Klin. **1929**, 1578 — Handbuch der inneren Medizin von Mohr-Stähelin, Krankheiten der Leber **3** II (1926). — *Wagner, R.*, u. *J. K. Parnass*, Z. exper. Med. **25**, 361 (1921). — *Warkany, J.*, Z. Kinderheilk. **43**, 305 (1927). — *Wertheimer, E.*, Pflügers Arch. **213**, 262; I. bis IV. Mitteilung. — *Zade, H.*, Arch. Kinderheilk. **63**, 1 (1914).

z. Z. Stettin, Städtisches Krankenhaus.

Kleine Mitteilungen und Kasuistik.

(Aus der Säuglingsklinik vom Roten Kreuz in Berlin-Wilmersdorf.
Chefarzt: Dr. *Max Soldin*.)

Nierensteinkolik im frühesten Kindesalter.

Von
Dr. **Walter Behrens.**

(*Eingegangen am 20. September 1933.*)

Peter D. kam am 8. Lebenstage zur Aufnahme. Die Geburt war normal; es war das 3. Kind von gesunden Eltern. Jedenfalls steht einwandfrei fest, daß die Eltern kein Steinleiden hatten, nur die Schwester der Mutter soll gallensteinleidend sein. Die Mutter war bei der Geburt 41 Jahre alt, ein relativ hohes Alter. Das Kind entwickelte sich bei ständiger Ammenmilchernährung gut, die Gewichtskurve zeigt ein regelmäßiges normales Ansteigen. Nach 2 Monaten, im November 1931, fanden sich zum ersten Male im Urin sehr viele Leukocyten, die sich von nun ab in wechselnder Anzahl ständig zeigten. Das Kind nahm ab, wurde unruhig, erbrach mehrmals, und hatte Anfang Dezember Temperaturen bis zu 40°. Die Hautfarbe sehr blaß, im Blut sehr hohe Leukocytenwerte bis zu 18000. Die Urinmenge sank auf 320 g pro Tag. Am 11. XII. 1931 im Alter von 103 Tagen trat der erste Nierensteinanfall auf. Das Kind jammerte und schrie und man fand an der Spitze des Gliedes einen erbsengroßen facettierten Stein, der mit der Hand leicht zerdrückbar war und innen dunkelgrau gefärbte Massen enthielt. Nach diesem Anfall sank zunächst noch die Gewichtskurve stark ab, aber 10 Tage danach erholte sich das Kind und trank gut und nahm in kurzer Zeit zu. Das Fieber fiel, und die Urinmenge stieg an; allerdings fanden sich im Sediment massenhaft dicht geballte Leukocyten. Nie beobachteten wir Zylinder oder sonstige Nierenbestandteile, dagegen war Eiweiß in reichlicher Menge vorhanden. Der einzelne Anfall verlief ganz unter dem Bilde der Intoxikation mit ängstlichem Gesicht, großen Pupillen, großer Atmung. Dieses Ereignis wiederholte sich nun im Verlauf des 1. Lebensjahres ungefähr allmonatlich. Manchmal war der Zustand während des Anfalles und auch noch danach so bedrohlich, daß wir kaum glaubten, das Kind am Leben erhalten zu können. Die begleitende Pyelitis schwächte das Kind so stark, daß Gewichtsstürze von 1500—2000 g innerhalb weniger Tage eintraten. Wir gaben dem Kind in dieser bedrohlichen Zeit kleine Mengen von menschlichen Blutserum in täglichen Dosen von 5—10 g. Da wir den Urin von nun ab täglich untersuchten, konnten wir häufig genug aus dem Befund einen Steinanfall voraussagen. Eigenartigerweise war nämlich immer einige Tage vorher der Urin frei von Eiterzellen, während nach einem Anfall eine größere Ausschwemmung erfolgte. Wahrscheinlich hat das abgehende Konkrement den Abfluß aus dem Nierenbecken verlegt, eine Stauung verursacht und dadurch die Entzündungsbereitschaft des Pyelon erhöht. Eine Anfang dieses Jahres vorgenommene Röntt-

genaufnahme der Nieren zeigte beiderseits zahlreiche Nierensteine bis zu Linsengröße, rechts zahlreicher als links. Die Pyelographie nach subcutaner Injektion von 40 ccm einer 8proz. Abrodillösung ergab nach 40 Minuten beiderseits gute Ausscheidung, nach weiteren 15 Minuten bei gleichzeitiger Ureterkompression ergab sich, daß die Nierenbecken nicht erweitert sind, und daß die Steine in den Kelchen liegen. Die abgegangenen Steine bestanden zum größten Teil aus Tripel- und Erdphosphaten, der kleine Kern aus Harnsäure.

Das Kind hat die Untersuchung gut überstanden ebenso die erste Impfung. Im Verlauf des zweiten Lebensjahres verringerte sich die Zahl der Anfälle beträchtlich. Heute wiegt das Kind 10600 g, läuft und fängt an zu sprechen. Der letzte beobachtete Anfall war am 6. VII. 1933.

Über die Prognose ist zu sagen, daß bei der Doppelseitigkeit des Leidens eine Operation wohl kaum in Frage kommt, andererseits die Steinbereitschaft während des ganzen Lebens bestehen wird. Bleibt die Funktion der Niere gut und überwindet das Kind die üblichen Infektionskrankheiten ohne Beteiligung seiner Nieren, so dürfte trotz der bestehenden Anomalie das Kind gut gedeihen.

In der Literatur habe ich trotz eifrigsten Suchens keinen Fall gefunden, der schon im Alter von $3^1/_2$ Monaten beobachtet wurde. *Damon A. Brow* spricht im J. of Urol. **18**, Nr 3 (1927) von 4 Kindern im Alter von 8 Monaten mit Xanthinsteinen. *Ullmer* berichtet aus dem Kinderkrankenhaus Berlin-Weißensee von einem Jungen von 10 Monaten, bei dem röntgenologisch 4 Steine gefunden wurden. Ferner existiert eine Beobachtung von *G. Belloni* aus der Kinderklinik Mailand von einem Nierensteinfall bei einem Kinde, das 18 Monate alt war. Da das Kind ad exitum kam, konnte er die Niere histologisch untersuchen, fand aber außer einer geringfügigen Entzündung des Nierenbeckens nichts Besonderes. *Sidney Klein* berichtet im Jahre 1924 im Arch. of Pediatr. auch über einen Fall, der in 13 Jahren der einzige war. *Frank Hinman* beschreibt bei einem Kind von 11 Monaten den Befund von multiplen Nieren- und Harnleitersteinen, die durch Operationen entfernt wurden.

Karlsruhe i. B., Leopoldstr. 2.

(Aus der Kinderstation des Israelitischen Krankenhauses zu Breslau. Professor Dr. *H. Aron*.)

Gleichzeitiges Auftreten von Zucker und Aceton im Harn bei nichtdiabetischen Kindern (Glykoketonurie).

Von

Felix Altmann.

Mit 4 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 5. September 1933.*)

Schon lange ist das Auftreten von Zucker im Urin auch beim nichtdiabetischen Menschen bekannt, so als renaler Diabetes mit normoglykämischer, innozenter Glykosurie (*H. Strauß*[53], *Salomon*[45], *Rubino* und *Varela*[43], *Rosenfeld*[42], *Umber*[59], *Tannhauser*[55]), als alimentäre Glykosurie bei hohen Zuckergaben, als nephrotische und Vergiftungsglykosurie, als Hunger- (*Hofmeister*) und Vagabundendiabetes; ebenso weiß man, daß bei Fieber oder irgendeinem Infekt die Zuckertoleranzgrenze herabgesetzt ist. Das gleiche gilt bei längerem Kohlehydratmangel in der Nahrung. Es sei hier besonders auf die Arbeit von *Fanconi*[8, 9] hingewiesen.

Das Erscheinen von Acetonkörpern im Urin beim Nichtdiabetiker kennen wir auch schon seit langer Zeit (*Snapper* und *van Creveld*[49]); z. B. im Fieber, bei Infekten (*Vleder* und *Johnston*[60]), bei Inanitionszuständen, bei Wassermangel bzw. Exsiccation, bei kohlehydratfreier oder -armer Ernährung und im Hunger, d. h. immer, wenn kein oder zu wenig verbrennender, aktiver Zucker vorhanden ist, wie man es bei zeitweiliger Pankreasinsuffizienz oder herabgesetzter Leberfunktion oder beidem zusammen findet (*Ph. Cohen*[5], *Kerley* und *Berman*[23]); eine Ausnahme des Entstehens von Aceton im Urin völlig unabhängig vom Kohlehydratstoffwechsel soll nur bei der Hyperventilationsacetonurie gefunden worden sein (*Paschkis* und *Buttu*[37]); ebenso kann Aceton nach Erbrechen im Urin erscheinen, wobei neben dem Kohlehydratverlust auch die HCl-Verarmung (*Klinke*[24]) eine Rolle spielt. Wahrscheinlich treten bei Gehirnaffektionen, Meningitiden, Lumbalpunktionen als solchen schon leichter Acetonkörper auf als durch Hunger und Erbrechen allein zu erklären wäre. Allerdings scheint auch hier die Entstehung der Ketonkörper zum großen Teil an den Zuckerstoffwechsel gekoppelt zu sein. So macht in neuester Zeit *H. Schönfeld*[48] darauf aufmerksam, daß nach Lumbalpunktion eine Hyperglykämie bei Kindern festzustellen ist. Eine besondere Neigung zur Ketose besteht bei Kindern. *Heymann* und *Howe*[18] berichten, daß Kinder im

Alter von etwa 2—12 Jahren eine 7mal so starke Ketose bekommen als Säuglinge, und diese wieder eine doppelt so starke als Erwachsene, gemessen an den Acetonmengen im Urin. Nach *Weymüller* und *Schloss*[61] tritt bei Kindern, die noch besonders zur Ketonurie prädestiniert sind, eine besonders starke und leicht erzeugbare Ketose auf, die wahrscheinlich nicht nur durch den gestörten Kohlehydratstoffwechsel erklärbar ist. Vielleicht spielt die Neigung zu leichter Fettverbrennung hier eine Rolle (*Kugelmann*[25]). Eine weitere Erklärung für das leichte Auftreten von Aceton gerade beim Kinde scheint in der Wirkung des Vorderlappens der Hypophyse zu liegen; denn dieser spielt beim wachsenden Organismus eine große Rolle und man hat gefunden, daß der alkalische Extrakt des Hypophysenvorderlappens ketonurisch wirkt (*Houssay*[21]).

Das gleichzeitige Auftreten von Saccharum und Aceton galt bisher fast ausschließlich als ein charakteristisches Zeichen für eine verhältnismäßig schwere Form des Diabetes mellitus. Es ist allerdings bekannt, daß Zucker und Aceton im Urin gleichzeitig vorkommen, und zur Diagnose eines Coma diabeticum verleiten können, wenn sich zufällig eine Kohlehydratmangelglykosurie (Hungerdiabetes) während eines acetonämischen Erbrechen einstellt (*Fanconi*[8, 9]). Auch sonst ist in der Literatur ganz vereinzelt das gleichzeitige Erscheinen von Zucker und Aceton auch beim sicher nichtdiabetischen Menschen beschrieben worden (*Gilchrist*[12], *Frank* und *Leiser*[10], *Cohen*).

Den Anlaß, diese Frage eingehender zu untersuchen, gaben Beobachtungen über das *gleichzeitige Auftreten von Zucker und Aceton im Urin nach diätetisch-therapeutischen Zuckergaben* bei Kindern, bei denen vorher eine Acetonurie festgestellt worden war.

Unsere ersten derartigen Beobachtungen waren die folgenden:

Fall 1. A. G., einem Mädchen von 6 Jahren mit einer verschiedenen anderen Behandlungsmethoden hartnäckig trotzenden hochfieberhaften *Pyurie* wurde zur Durchführung der diätetischen Zuckertherapie, da infolge dauernden Erbrechens orale Traubenzuckerzufuhr nicht möglich war, *reichlich 10proz. Traubenzuckerlösung per Klysma* verabfolgt. Der nach 24 Stunden untersuchte Urin zeigte darauf in *auffallender Menge Saccharum.* Die *Acetonproben* waren *gleichzeitig stark positiv.* Diese Feststellung war so überraschend, daß besonders von den anderen an der Behandlung des Kindes beteiligten Ärzten eine Toleranzschädigung durch den Zucker und ein durch die Behandlung hervorgerufener Diabetes mellitus angenommen wurde. Nach Reduktion der Zuckermenge in den Klysmen, Verabreichung von alkalischem Brunnen, schwanden Zucker und Aceton wieder aus dem Urin. Die vorher unbeeinflußbare Pyurie klang bald ab.

Fall 2. Martin N., 6 Jahre alt, cerebrale Erkrankung (taubstumm?), Temperatur um 37°, Lumbalpunktion, danach starkes Erbrechen, welches den ganzen Tag anhielt; Aceton und Acetessigsäure im Urin +; orale Zufuhr jeglicher Nahrung ist unmöglich, daher werden zur Verhütung weiterer Exsiccation stündlich *Klysmen von 10proz. Traubenzucker* gegeben. *Urin zeigt Saccharum und Aceton,* das beides nach weiterer rectaler Glykosezufuhr verschwindet. Am nächsten Tage

wird, da wieder Acetonurie aufgetreten, nochmals Traubenzucker rectal verabfolgt. Urin: Spur Aceton und Spur Saccharum. Im ganzen werden am 1. Tage 34 g, am 2. Tage 20 g Dextropur gegeben.

Fall 3. Georg L., 11 Jahre alt, Tonsillotomie, danach 24stündiger Hunger, Auftreten von Aceton (++) und Acetessigsäure (++) s. Oral 75 g Zucker, da dabei Erbrechen, noch in Schleimsuppe 30 g nach. Erster Urin danach: *Saccharum* + (0,52%), *Aceton* +, Acetessigsäure —. 2. Urin: Sacch. + (0,05%), Aceton +, Acetessigsäure Spuren. Spez. Gew. 1012; am nächsten Tage Aceton —, Sacch. —.

Fall 4. Gustav H., $5^1/_4$ Jahre alt, wird mit Erbrechen, Durchfall, hohem Fieber bis 40,6°, starkem Acetongeruch und Acetonurie eingewiesen. Außerdem liegt ein angeborenes Vitium cordis vor. Erster Urin: Alb. +, Sacch. —, s. schwach + Urobilinogen, + Urobilin, — Bilirubin, + Aceton; *75 g Traubenzucker oral; danach Urin: + Sacch., + Aceton*; s. nächster Urin: etwa 120 ccm, + Sacch. (7,4%), Spur Aceton s. Auch der folgende Urin enthält noch 1,4% Sacch. Spur Aceton, etwa 50 ccm. Am nächsten Tage ist nur noch ein Nach-Trommer zu finden; Aceton —.

Diese Beobachtungen ließen uns aufmerksam werden; denn den Diabetes mellitus und bestimmte Umstände beim acetonämischen Erbrechen konnten wir, allerdings nicht sofort, ausschalten. Wir glauben also berechtigt zu sein, dieses *gleichzeitige Auftreten von Zucker und Aceton* bei unseren geschilderten Fällen *als eine Erscheinungsform sui generis* anzusehen und wollen, um nichts zu präjudizieren, von „*Glykoketonurie*" sprechen.

Es war nun unsere Aufgabe, zu finden, unter welchen Bedingungen diese Glykoketonurie beim Kinde zustande kommt, von welchen Faktoren sie abhängt und wie sie verläuft. Wir haben dabei mehr das Klinische und Prinzipielle dieser Fragen zu klären versucht als die genauen quantitativen Verhältnisse.

Untersuchungsmethoden.

Blutzucker: nach *Hagedorn-Jensen*[14] (Mikromethode).

Blutaceton (+ *Acetessigsäure*) und *Blut-β-oxybuttersäure* versuchten wir nach der von *Lublin*[30] beschriebenen Mikromethode zu bestimmen. Diese ist unseres Wissens nach tatsächlich die einzige bisher angegebene Methode, mit welcher es möglich sein soll, in geringen Blutmengen aus der Fingerbeere — 0,2 ccm — wie man sie für kurzpausige Serienuntersuchungen bei Kindern nur zur Verfügung hat, auf verhältnismäßig einfache Art die Acetonkörper zu bestimmen. Nach unseren Erfahrungen und denen anderer Untersucher glauben wir aber, daß die Methode nicht allzu genau ist, zumal die Fehlergrenze sehr oft die Größenordnung der überhaupt zu erwartenden Menge erreicht, so von Aceton im normalen nüchternen Blut. Wir geben daher in unseren Tabellen die bei einigen Fällen gefundenen Werte für Blutaceton und Blut-β-oxybuttersäure an, ohne aber den Anspruch zu erheben, daß diese Werte unbedingt zuverlässig sind.

Urinuntersuchung: Zucker: qual. Trommer; quant. Polarimeter. *Aceton:* Legal- oder Langesche Probe (qual.). *Acetessigsäure:* Gerhardsche Probe (Eisenchlorid) qual. *Aceton* (+ Acetessigsäure) quant. entweder Makromethode nach *Messinger-Huppert* oder Mikromethode nach *Lublin*[31].

Reaktion (p_H) meist mit flüssigen Farbindicatoren.

Da sofort einzusehen war, daß das ganze Verhalten der Glykoketonurie mit dem Zuckerstoffwechsel in engem Zusammenhang steht, haben wir zunächst bei 2 Knaben *ohne Acetonurie Belastungen mit größeren Traubenzuckermengen* vorgenommen (Fall 5 und 6).

Fall 5. Gerhard L., magerer 7jähriger Junge, Belastung bei normaler Kost. Nüchtern-Blutzucker 106 mg%, *100 g Dextropur* in 150 ccm Wasser. Blutzucker nach 1 Stunde 153 mg%, nach $1^1/_2$ Stunden 137 mg%, nach 2 Stunden 150 mg%. Urin: Sacch. negativ.

Fall 6. Walter F., 9 Jahre alt, abgeklungene Bronchitis. Der magere Knabe erhält bei einer Mastkur täglich bis 120 g Dextropur, manchmal trat darauf Spur Sacch. im Urin auf. Die *Belastung* wurde hier *nach 1 Tage Hunger* (Kamillentee, geriebene Äpfel) *mit 125 g Traubenzucker* vorgenommen.

Früh nüchtern Blutzucker	78 mg%
Nach 25 Minuten Blutzucker	158 „
„ 50 „ „	151 „
„ 90 „ „	137 „

Im Urin kein Zucker. Der Hungertag führte zu einem Gewichtsverlust von 900 g, der aber in 2 Tagen wieder ausgeglichen war.

Wir gingen nun dazu über, die Blutzuckerkurve und das Verhalten des Harns nach *Zuckerbelastung* bei Kindern *mit Acetonurie* zu untersuchen, und zwar hatten wir dazu Gelegenheit bei einem Knaben, der ohne bestehenden Infekt nach Lumbalpunktion Ketonkörper im Urin zeigte (Fall 7).

Fall 7. Werner K., $6^1/_2$ Jahre alt, Lumbalpunktion wegen Hydrocephalus, Temperatur bis 37,7°. Nach Lp. und Hunger von 1 Tage (Kamillentee, 200 g 4proz. Aplonasuppe*) Auftreten von Aceton im Urin. Am 2. Tage nach dem Eingriff Blutzucker früh nüchtern 63 mg%, danach *120 g Dextropur* in etwa 200 ccm Citronenlimonade, wird gut vertragen und ohne Brechreiz genommen. Blutzucker nach 30 Minuten 224 mg%, nach 60 Minuten 243 mg%, nach 2 Stunden 222 mg%.

Der *Urin* zeigt darauf ++ *Aceton*, + Acetessigsäure, aber — *Sacch.* 2. Urin: + Aceton, — Acetessigsäure, — Sacch. Am nächsten Morgen ist noch Aceton im Urin, jetzt erbricht der Knabe während des ganzen Tages, daher am Tage darauf 400 g 10proz. Traubenzucker rectal. Im Urin *Spur Sacch., Spur Aceton.*

Da es nicht möglich war, genügend Fälle zu finden, bei denen während einer Erkrankung oder nach einem operativen Eingriff eine Acetonurie vorhanden war und da wir außerdem sehen wollten, wie sich Zucker und Aceton in ihren wechselseitigen Beziehungen beim gesunden Kinde physiologischerweise verhalten, haben wir Kinder untersucht, die eine ketogene, kohlehydratarme Kost erhielten, ähnlich der zur Epilepsiebehandlung empfohlenen. Es handelte sich dabei nicht um die reine Petrénsche kohlehydrat- und eiweißarme Gemüse-Fettkost, sondern um eine gewöhnliche, aber sehr kohlehydratarme Nahrung.

---

* Aplona, getrocknetes Apfelpulver, Krause-Medico, München.

Ich führe hier zunächst die Fälle (8—12) an, bei denen wir eine *Belastung mit 100 g Dextropur bei diätetisch erzeugter Ketonurie* ausgeführt haben, ohne Vergleichskurve der BZ.-Belastung bei normaler Kost.

Fall 8. Steffi H., $6^1/_2$ Jahre alt, 21 kg, 118 cm lang, abgeklungene Angina, Pyurie, Temperatur um 37°. Durch die Acetonurie soll versucht werden, die noch nicht völlig ausgeheilte Pyurie günstig zu beeinflussen und ein saures Milieu der Harnwege herzustellen. Daher wurde dieses Kind 2mal auf ketogene Diät gesetzt.

Datum	Zeit	Gewicht kg	Blut mg%			Urin			Diät
			Zucker	Aceton	β-Oxy BS.	Saccharose	Aceton mg%	Reaktion	
8. IX.	8h 00′	21,1	105	7	?	0	0	alk.	*Beginn der Ketokost.* 25 g Brot, 1 Stück Wurst, Bohnenkaffee. 2 Äpfel, Diabet. Gemüse, Fleisch, 2 Äpfel, 25 g Brot, Würstchen, Diab. Kompott
9. IX.	8h 30′ nücht.	21,2	103	9	?	0	0	alk.	40 g Brot m. Wurst, 2 Äpfel, Blumenkohl, Fleisch, Bohn.-
	16h 00′	·	·	·	·	0	37	alk.	Kaffee, 1 Apfel, Spargel, 1 St. Wurst
10. IX.	8h 00′ nücht.	·	84	26	32	0	?	·	1 Stück Wurst, 25 g Brot, 1 Apfel, Kohlrabi, 1 Ei, Kompott,
	19h 00′	·	·	·	·	0	15	·	Kaffee, 1 Apfel, 25 g Brot, Gemüse, Wurst, Kompott
11. IX.	6h 00′	·	·	·	·	·	·	s.	
	8h 45′ bis 9h 15′	20,9	99	13	?	·	27	·	Nüchtern; *100 g Dextropur*
	9h 45′	·	134	12	5	·	·	·	
	10h 15′	·	158	·	·	·	·	·	Nüchtern
	10h 45′	·	114	·	·	·	·	·	
	11h 15′	·	101	·	·	0	76	s.	Ketokost
	15h 15′	·	·	·	·	0	14	s.	Normale Kost
13. IX.	·	21,25	·	·	·	·	0	s.	Normale Kost
17. IX.	·	21,6	·	·	·	·	·	·	Normale Kost
18. IX.	8h 00′	·	·	·	·	·	·	·	*Wiederbeginn der Ketokost.* 25 g Brot m. Fett, 1 Stück Wurst, 2 ger. Äpfel, Diab. Gemüse, Fleisch, Kaffee, Würstchen, Blumenkohl
19. IX.	7h 00′	21,1	·	·	·	0	7	·	*Acetongeruch d. Atemluft.* 25 g
	9h 30′	·	95	24	15	0	58	·	Brot m. Fett, Wurst, 1 Apfel,
	13h 30′	·	·	·	·	0	22	·	Diab. Gemüse, Komp., Kaff.,
	17h 30′	·	90	·	·	0	5	·	1 Apf., Huhn, Spargel, Komp.
	19h 45′	·	·	·	·	0	17	·	
20. IX.	6h 00′	·	·	·	·	0	6	·	
	8h 30′	·	92	·	·	·	·	·	Nüchtern.
	9h 30′	·	·	·	·	0	8	·	*100 g Dextropur* in 100 ccm
	10h 00′	21,2	159	·	·	·	·	·	[Wasser

Datum	Zeit	Gewicht kg	Blut mg%			Urin			Diät
			Zucker	Aceton	β-Oxy BS.	Sacchar.	Aceton mg%	Reaktion	
	$10^h\ 30'$	·	125	·	·	·	·	·	
	$11^h\ 00'$	·	105	·	·	·	·	·	
	$11^h\ 30'$	·	82	·	·	0	0	·	Ab $11^h\ 30'$ Diab. Gem., Fleisch,
	$16^h\ 45'$	·	128	·	·	0	16	·	Komp., Kaff., Blumenkohl,
	$18^h\ 30'$	·	148	·	·	·	·	·	Würstchen, Kompott
	$19^h\ 00'$	·	·	·	·	·	·	·	Normale Kost
21. IX.	·	21,1	·	·	·	·	·	·	
22. IX.	·	21,4	·	·	·	·	·	·	Normale Kost

Bei beiden Belastungen mit 100 g Dextropur nach diätetisch erzeugter Ketonurie trat *keine Glykoketonurie* auf. Es ist zu bemerken, daß nur der Prozentgehalt des Acetons im Urin beachtet wurde, nicht die absolute Menge. Acetessigsäure war in keinem Urin anzutreffen. Die entscheidenden Urine sind in dieser Tabelle unterstrichen.

*Fall 9**. Ursula V., abgeheilte Scarlatina, zur Zeit geringe Angina. Temperatur 37,5°, $11^1/_2$ Jahre alt.

Datum	Zeit	Gewicht kg	Urin						Blut mg%			Diät
			ccm	Sacch.		Aceton	Gesamtmenge	p_H	Zucker	Aceton	β-Oxy-BS.	
				%	g	mg%	mg					
15. X.	$8^h\ 00'$	41,5	·	·	·	·	·	·	·	·	·	Beg. d. ketogenen
16. X.	·	41.4	·	·	·	·	·	·	·	·	·	Diät m. 40 g
17. X.	$7^h\ 00'$	41,1	·	0	0	0	·	·	·	·	·	KH pro die
	$8^h\ 30'$	·	30	0	0	58	17	8,4	·	·	·	
	$9^h\ 00'$	·	80	0	0	0	·	6,5	107	12	23	
	bis											
	$9^h\ 05'$											*100 g Dextropur*
	$9^h\ 50'$	·	·	·	·	·	·	·	219	9	22	Nüchtern
	$10^h\ 35'$	·	·	·	·	·	·	·	202	10	·	
	$11^h\ 00'$	·	26	1,4	0,36	86	22	6,5	·	·	·	Erhält KH-freie
												Kost
	$11^h\ 35'$	·	·	·	·	·	·	·	227	9	·	
	$13^h\ 55'$	·	·	·	·	·	·	·	103	11	87 ?	
	$14^h\ 10'$	·	17	0	0	26	4	6,5	·	·	·	
	$16^h\ 45'$	·	·	·	·	·	·	·	107	·	·	Normale Kost
18. X.	·	41,0	·	·	·	·	·	·	·	·	·	desgl.
19. X.	·	41,3	·	·	·	·	·	·	·	·	·	desgl.
20. X.	·	41,2	·	·	·	·	·	·	·	·	·	desgl.
21. X.	·	41,6	·	·	·	·	·	·	·	·	·	desgl.

* Beobachtet in der Breslauer Universitäts-Kinder-Klinik (= U.K.K.).

In diesem Falle ist also *2 Stunden nach Belastung eine deutliche Glykoketonurie nachweisbar*. Acetessigsäure im Urin immer negativ.

*Fall 10**. Paul A., 11 Jahre alt, abgeheilte Scarlatina, Temperatur 37,3°. Beginn der ketogenen Diät am 17. X. 1932 10 Uhr mit etwa 40 g Kohlehydrat pro die. Die Acetonurie tritt nach etwa 30 Stunden auf. Gewicht 31,3 kg.

Datum	Urin								Blut-mg%			
	Zeit	ccm	spez. Gewicht	Sacch.	Aceton	mg%	Ges.-Menge mg	p_H	Zucker	Aceton	β-Oxy-BS.	Gewicht kg
18. X.	16h 45′	100	1030	—	++	64	64	6,5	·	·	·	31,3
	19h 00′	115	1030	—	+	19	22	6,3	·	·	·	·
	20h 15′	100	1022	—	—	·	·	6,3	·	·	·	·
19. X.	4h 30′	170	1020	—	—	·	·	5,0	·	·	·	31,0
	7h 00′	280	1020	—	(+)	4	13	6,1	·	·	·	·
	8h 30′	·	·	·	·	·	·	·	92	12	43	·
	8h 50′	24	1028	—	+++	110	26	4,3	*100 g Dextropur*			
	9h 10′	·	·	·	·	·	·	·	155	11	19	·
	9h 25′	10	—	—	+++	181	18	·	·	·	·	·
	9h 55′	·	·	·	·	·	·	·	202	9	46	·
	10h 45′	·	·	·	·	·	·	·	155	·	·	·
	11h 00′	40	1020	—	+++	116	46	6,1	·	·	·	·
	12h 00′	·	·	·	·	·	·	·	132	6	6	·
	14h 00′	70	1028	—	—	·	·	6,1	Kind erh. KHfr. Kost			
	14h 30′	·	·	·	·	·	·	·	92	13	27	·
	15h 45′	35	1029	—	++	35	11	4,2	·	·	·	·
	16h 45′	·	·	·	·	·	·	·	99	10	15	·
									Kind erh. norm. Kost			
20. X.	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	31,0

Keine Glykoketonurie aufgetreten; keine Acetessigsäure im Urin.

*Fall 11**. Horst B., 6 Jahre 8 Monate alt, Länge 114 cm, Temperatur um 37°; zur Beobachtung auf Tuberkulose in stationärer Behandlung. Beginn der Ketokost am 26. X. 1932 8h, fast völlig ohne Kohlehydrate, nach etwa 27 Stunden zeigt sich Aceton im Harn. Gewicht 20,0 kg.

Datum	Zeit	Urin						Blut (mg%)			Gewicht kg
		ccm	Sacch.	Aceton	mg%	Ges.-Menge mg	p_H	Zucker	Aceton	β-Oxy-BS.	
27. X.	11h 00′	180	0	(+)	14	25	·	99	6	·	20,0
	13h 45′	45	0	(+)	10	5	·	·	·	·	·
28. X.	6h 00′	250	0	+	13	32	6,7	·	·	·	20,0
	8h 15′	40	0	+	24	10	4,5	104	5	·	·
	8h 20′	*100 g Dextropur* in Tee, danach geringe Übelkeit									
	8h 45′	·	·	·	·	·	·	255	4	·	·
	9h 30′	·	·	·	·	·	·	240	5	15	·
	10h 15′	45	1,7 (0,8 g)	±	18	9	4,0	210	10	19	·
	11h 15′	7	Spur (dreht nicht)	0	·	·	4,6	173	5	21	·
	13h 00′	18	0	0	0	·	4,3	144	Normale Kost		
29. X.	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	20,2

Nie Acetessigsäure im Urin. *Glykoketonurie deutlich aufgetreten.*

* U.K.K.

*Fall 12**. Vally W., $7^1/_4$ Jahre alt, 114 cm lang. Polyarthritis rheumatica nodosa. Das Kind wird am 14. XI. 1932 mit Erbrechen eingewiesen. Gewicht 18,75 kg. Das Erbrechen hält auch am nächsten Tage noch an. Gewicht 18,3 kg, Temperatur 37,7°. 16. XI. 1932; da sich das Erbrechen noch weiter verstärkt hat, *Acetonurie*, Acetongeruch und etwas große Atmung aufgetreten ist, wird außer Natrium bic. *Zucker*, im ganzen *120 g*, oral gegeben. Temperatur 38,2°. Gewicht 17,8 kg. Der Urin zeigt am nächsten Tage (17. XI.) *Spuren Sacch. und Spuren Aceton*, Acetessigsäure +. Gewicht des Kindes gesunken auf 17,0 kg, noch geringer Acetongeruch, sonst besser, kein Erbrechen mehr, langsamer Gewichtsanstieg bei normaler Kost.

19. XI. Ab Mittag ketogene Kost, Gewicht 17,3 kg.

20. bis 22. XI. Weiter Ketokost.

22. XI. *8 Uhr:* Das Kind riecht stark nach Aceton, Gewicht 18,1 kg. Urin: 230 ccm, — Sacch., + Acet. (44 mg% = 90 mg), 1016, p_H 5,0. Acetessigsäure konnte nicht bestimmt werden, da das Kind vorher Salicylsäure erhalten hatte. Blutzucker: 88 mg%. Nahrung: Pilze. 10^h 40′. Urin: 55 ccm, Acet. + (97 mg% = 50 mg). Es wird jetzt versucht dem Kinde 100 g Dextropur in heißem Tee beizubringen; aber, nachdem es über die Hälfte getrunken hatte, tritt Erbrechen ein (mit Pilzresten). *11 Uhr:* Auch beim 2. Versuch gelingt es nicht, den Zucker zuzuführen. Nach etwa 60 g Erbrechen.

Blutzucker:	11^h 20′	220 mg%	
	11^h 50′	191 „	
	12^h 20′	180 „	—
	13^h 30′	97 „	Urin: 45 ccm, Sacch. —, Acet. +

(48 mg% = 23 mg).

13^h 30′ bis 15^h 00′. Es wird noch einmal langsam versucht, Dextropur zu geben, doch immer wieder tritt Erbrechen ein. Ab 17^h 30′ Urin: Sacch. —, Acet. —. Normale Kost.

23. XI. 1932. Gewicht 17,1 kg, kein Erbrechen mehr. 25. XI. Gewicht 17,6 kg, 30. XI. Gewicht 18,5 kg.

Das Verhalten dieses Kindes erinnert an Fälle von echtem Diabetes; auch bei diesen ist es bei bestehender Acetonurie oft nur sehr schwer möglich, Zucker oral zuzuführen, da immer wieder sofort Erbrechen eintritt.

Ich glaube, daß diese 4 Beispiele einigermaßen deutlich zeigen, wie sich Harn und Blut bei stoffwechselgesunden Kindern nach ketogener Kost verhalten, wenn ihnen reichlich Zucker zugeführt wird; da aber die Verhältnisse bei den einzelnen Menschen doch offenbar sehr verschieden liegen, schien es zweckmäßig, noch einige Beobachtungen zu sammeln, bei denen das gleiche Kind bei Acetonurie und ohne diese, also *bei Ketokost und bei normaler Kost mit Zucker belastet*, und beide Male entsprechende Zuckerbestimmungen vorgenommen wurden. Der Verlauf der beiden Blutzuckerkurven erlaubt dann festzustellen, wie groß der *Einfluß der Ketonurie* bzw. des Kohlehydratmangels *auf Blut- und Harnzucker* bei den einzelnen Individuen ist (Fall 13—15).

* U.K.K.

*Fall 13**. Rudolf H., $9^1/_4$ Jahre alt, Gewicht 28,7 kg (am 16. XI.), Länge 130 cm, Temperatur 37,2°. Abdominaltuberkulose.

1. Belastung bei normaler Kost.

17. XI. 1932	7^h 55′	BZ. 110 mg%	Gewicht 28,9 kg
	8^h 00′	*100 g Dextropur*	
	8^h 15′	BZ. 139 mg%	·
	8^h 40′	„ 170 „	·
	9^h 05′	„ ?	·
	9^h 30′	„ 174 „	·
	10^h 20′	„ 112 „	Urin: Sacch. negativ
	11^h 20′	„ 119 „	Beginn der Ketokost mit 30 g Brot pro die

18. XI. 1932 weiter Ketokost, Gewicht 28,5 kg.

19. XI. 8^h 00′ Urin: 11 mg% Acet., geringer Acetongeruch. Gewicht 28,4 kg.

20. XI. 7^h 45′ 180 ccm Urin: — Acet. BZ. 76 mg%, Blutaceton 9 mg%. Gewicht 28,6 kg. Kind erhält schwarzen bitteren Kaffee und etwas Wurst.

2. Belastung bei Ketokost.

20. XI.	9^h 45′	BZ. 81 mg% (110)**	Bl. Acet. 6 mg%	Urin + Aceton (14 mg%)
		100 g Dextropur		
	10^h 00′	BZ. 138 mg% (139)	· ·	·
	10^h 25′	„ 181 „ (170)	· ·	·
	10^h 50′	„ 172 „	Bl. Acet. 11 mg%	·
	11^h 20′	„ 145 „ (174)	· ·	·
	12^h 10′	„ 91 „ (112)	· ·	·
	13^h 10′	„ 77 „ (119)	· ·	— Sacch., — Acet., 80 ccm, p_H 6,2, 1030
		Normale Kost		

21. XI. Gewicht 28,4 kg. 22. XI. Gewicht 28,7 kg.

Da bei diesem Kinde nur eine geringe Acetonurie vor der Belastung vorhanden war, konnten große Ausschläge nicht erwartet werden. *Glykoketonurie trat auch nicht auf.* Die beiden Blutzuckerkurven zeigen in ihrem Verlauf keine sehr großen Verschiedenheiten voneinander.

*Fall 14**. Gertrud J., $12^1/_4$ Jahre alt, 152 cm, Temperatur 36,8°. Hysterie, Hernia lineae albae.

1. Belastung bei normaler Kost.

15. XII. 1932	8^h 00′	BZ. 104 mg%	Nüchtern
		100 g Dextropur	
	8^h 15′	BZ. 199 mg%	·
	8^h 30′	„ 211 „	Gewicht 42,7 kg
	8^h 45′	„ 189 „	·
	9^h 00′	„ 169 „	·
	9^h 30′	„ 149 „	·
	10^h 00′	„ — „	·
	10^h 30′	„ 102 „	·
	11^h 00′	„ 98 „	·
	11^h 45′	„ 96 „	Urin: Sacch. negat.

* U.K.K.

** Die eingeklammerten Werte beziehen sich auf die Belastung bei norm. Kost.

Im Anschluß an diese Belastung wird das Kind auf ketogene Diät gesetzt.

16. XII. Urin: — Acet. Gewicht 42,8 kg, Ketokost.

17. XII. „ — „ „ 42,7 „ „ „

18. XII. $8^h\,00'$: Da Kind kein Wasser lassen kann, erhält es 150 ccm bitteren Tee. Gewicht 42,8 kg. $8^h\,25'$ Urin: 20 ccm, ++ Acet. (35 mg% = 7 mg), p_H 7,5.

2. Belastung bei Ketokost.

18. XII. 1932	$8^h\,45'$	BZ. 102 mg% (104)* *100 g Dextropur*	Blutaceton 10 mg%, β-oxy-BS. 83 mg%
	$9^h\,00'$	BZ. 157 mg% (199)	·
	$9^h\,15'$	„ 193 „ (211)	·
	$9^h\,30'$	„ 206 „ (189)	·
	$9^h\,45'$	„ 217 „ (169)	·
	$10^h\,15'$	„ 169 „ (149)	Urin: + *Sacch.* (*Nach-Trommer* ganz deutlich, etwa 0,3% = 0,75 g) + *Acet.* (6 mg% = 15 mg), 250 ccm, p_H 7,5, 1010
	$10^h\,45'$	„ 141 „ (—)	·
	$11^h\,15'$	„ 124 „ (102)	·
	$11^h\,45'$	„ 61 „ (98)	Urin: — Sacch., — Aceton
	$12^h\,45'$	„ 83 „ (96)	Urin: — Sacch., — Aceton

19. XII. 1932. Gewicht 49,2 kg. Geringe *Glykoketonurie.*

Fall 15. Ruth G., 7 Jahre alt, Temperatur 37,0°, abgeklungene Bronchitis.

20. XI. Beginn der Ketokost, fast KH.-frei.

23. XI. Urin + Acet. Gewicht 21,5 kg.

24. XI. Urin + Acet. Gewicht 21,15 kg.

25. XI. $8^h\,00'$ Deutlicher Acetongeruch. Kind bekam Tee ohne Zucker, Bouillon, 2 Eier.

$9^h\,30'$ Urin: 180 ccm, 1022, Sacch. —, Acet. + (28 mg% = 50 mg), p_H 6,0.

1. Belastung bei Ketokost.

	$11^h\,40'$	BZ. 109 mg%	Urin: Acet. +. Gewicht 20,9 kg
	$11^h\,45'$	*100 g Dextropur*	
	$12^h\,00'$	BZ. 221 mg%	
	$12^h\,20'$	„ 258 „	
	$12^h\,45'$	„ 288 „	
	$13^h\,15'$	„ 252 „	Urin: + *Sacch.* (0,4% = 0,24 g) + *Aceton* (20 mg% = 12 mg), 60 ccm, 1014, p_H 5,7
	$13^h\,45'$	„ 208 „	
	$14^h\,45'$	„ 152 „	Normale Kost
26. u. 27. XI.	—		Normale Kost. Gewicht 21,85 kg
28. XI.	$8^h\,00'$		Malzkaffee und versehentlich $^1/_2$ Buttersemmel

* Die eingeklammerten Werte sind die Vergleichszahlen der 1. Belastung bei normaler Kost.

2. Belastung bei normaler Kost.

$11^h\ 00'$	BZ. 111 mg% (109)*	
	100 g Dextropur	
$11^h\ 15'$	BZ. 207 mg% (221)	
$11^h\ 35'$	„ 171 „ (258)	
$12^h\ 00'$	„ 141 „ (288)	
$12^h\ 30'$	„ 147 „ (262)	
$13^h\ 00'$	„ 147 „ (208)	
$14^h\ 00'$	„ 125 „ (152)	Urin: Sacch. negativ, Gew. 25,25 kg

Bei der *ersten Belastung typische Glykoketonurie.* Da ich glaube, daß diese Blutzuckerwerte sehr charakteristisch für das *Verhalten bei Belastung mit gleichen Traubenzuckermengen nach normaler und nach ketogener Diät* sind, lasse ich eine graphische Darstellung der beiden Kurven folgen.

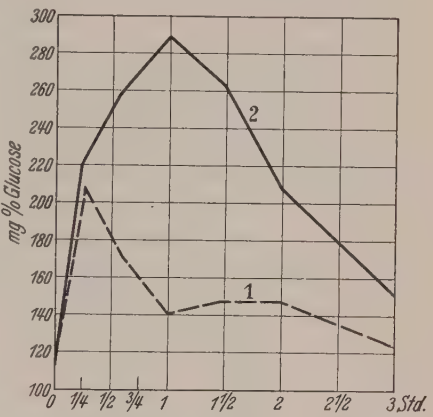


Abb. 1. Blutzucker nach 100 g Dextropur
bei – – – – – 1 = normaler Kost,
bei ———— 2 = Ketokost.

Während wir bei den bis jetzt geschilderten Kindern die Zuckerbelastung regelmäßig mit 100 g Dextropur vorgenommen haben, will ich in folgendem einige Fälle (16—18) anführen, in denen wir mehrere Belastungen ausgeführt haben, und zwar mit 100 g Traubenzucker und mit 30 bzw. 35 g, um so *das Verhalten von Blut und Harn bei Zufuhr verschieden großer Mengen Traubenzucker zu verfolgen.*

Fall 16. Rudolf S., 12 Jahre alt, 146 cm, abgeklungene Pleuritis.

28. II. 1933	$8^h\ 00'$	Beginn der Ketokost. Gewicht 31,1 kg
1. III. 1933	$9^h\ 00'$	BZ. 94 mg% Urin: — Sacch., — Acet.

1. Belastung nach 1 Tag ketogener Diät, ohne daß Acetonurie besteht.

	$9^h\ 00'$	*30 g Dextropur*
	$9^h\ 15'$	BZ. 133 mg%
	$9^h\ 30'$	„ 151 „
	$9^h\ 45'$	„ 141 „
	$10^h\ 00'$	„ 122 „ Urin: — Sacch., — Acet.
	$10^h\ 30'$	„ 108 „
	$11^h\ 00'$	„ 107 „ Urin: — Sacch., — Acet. Weiter Ketokost.
2. III. 1933		Ketokost. Urin: — Acet.
3. III. 1933		„ „ + „

* Die eingeklammerten Zahlen geben die Vergleichswerte bei normaler Kost.

2. Belastung nach 4 Tagen ketogener Diät, bei Acetonurie.

4. III. 1933	$9^h\ 00'$	BZ. 99 mg% (94)*	Urin: + Acet.
		100 g Dextropur	
	$9^h\ 15'$	BZ. 118 mg% (133)	
	$9^h\ 30'$	„ 177 „ (151)	
	$9^h\ 45'$	„ 206 „ (141)	
	$10^h\ 00'$	„ 241 „ (122)	
	$10^h\ 30'$	„ 222 „ (108)	
	$11^h\ 00'$	„ 197 „ (107)	Urin: — Acet., — Sacch.
	$12^h\ 00'$	„ 140 „ —	Urin: — Acet., — Sacch., norm. Kost
5. III. 1933		Gewicht 30,7 kg.	

Keine Glykoketonurie aufgetreten. Aus technischen Gründen konnten bei diesem Kinde weitere Belastungen nicht vorgenommen werden.

Fall 17. Herbert R., fast 4 Jahre alt, 98 cm, abgeklungene Pneumonie.

28. II. 1933		Beginn der Ketokost, Gewicht 15,5 kg	
1. III. 1933	$17^h\ 00'$	Urin: +++ Acet., Acetessigsäure negativ	
		s. Acetongeruch	
		1. Belastung bei ketogener Diät, fast KH-frei.	
2. III. 1933	$9^h\ 15'$	BZ. 75 mg%	Urin: 48 ccm, 1025, s. Aceton +++, Acet-
		30 g Dextropur	essigs. (+)
	$9^h\ 30'$	BZ. 106 mg%	
	$9^h\ 45'$	„ 151 „	
	$10^h\ 00'$	„ 165 „	
	$10^h\ 15'$	„ 205 „	
	$10^h\ 45'$	„ 177 „	
	$11^h\ 15'$	„ 146 „	Urin: — *Sacch., Acet.* ++, Acetessigs. —, s. 1030, 28 ccm; weiter Ketokost
3. III. 1933	$9^h\ 00'$	Urin: Aceton +++, Acetessigs. negativ, Sacch. negativ	
		100 g Dextropur. Gewicht 14,6 kg (keine Blutzuckerbestimmung)	
	$11^h\ 00'$	Urin: *Sacch. negativ, Aceton* + s., 1033, 34 ccm.	

Kind erhält 1 Stück Schokolade, ißt aber später in einem unbeobachteten Moment die ganze Tafel auf (100 g).

	$13^h\ 00'$	Urin: *Sacch.* —, *Acet.* +; weiter Ketokost	
4. III. 1933	$8^h\ 00'$	Urin: Sacch. —, Acet. — (kein nachweisbarer Diätfehler!)	
		100 g Dextropur. Urin: Sacch. —, Acet. —	
5. III. 1933		Gewicht 15,45 kg	

Keine Glykoketonurie aufgetreten; auch bei diesem Kinde mußten die Untersuchungen aus äußeren Gründen vorzeitig abgebrochen werden.

Fall 18. Ruth H., 10 Jahre alt, Temperatur um 37°, 143 cm, Bronchiektasen.

1. Belastung bei normaler Kost mit 35 g Zucker.

19. XII. 1932	$8^h\ 20'$	BZ. 99 mg%
		35 g Dextropur
	$8^h\ 35'$	BZ. 146 mg%
	$8^h\ 50'$	„ 139 „
	$9^h\ 05'$	„ 123 „

* Die eingeklammerten Werte sind die Vergleichszahlen der 1. Belastung bei normaler Kost.

1. Belastung bei normaler Kost mit 35 g Zucker (Fortsetzung).

19.XII.1932	9h 20′	BZ. — mg%	
	9h 50′	„ 109 „	Urin: Sacch. —
	10h 20′	„ 104 „	
	10h 50′	„ 105 „	
	11h 20′	„ 98 „	Urin: Sacch. negativ
	12h 20′	„ 96 „	

Im Anschluß an diese Belastung Beginn der Ketokost (ohne Brot usw.).

19. XII. 1932	Gewicht 33,5 kg	
20. XII. 1932	„ 33,1 „	Ketokost
21. XII. 1932	„ 33,0 „	„ Urin: Acet. +, 16h 00′
22. XII. 1932	„ 32,55 „	Urin: Acet. +, 8h 00′

Kind bekommt 1 Ei, bitteren Kaffee.

2. Belastung bei ketogener Kost mit 35 g Zucker.

Datum	Zeit	Blut BZ. mg%	Urin Menge	Urin Sacch.	Urin Acet.	Urin Reaktion	Urin spez. Gew.	Bemerkungen
22. XII.	9h 30′	99 (99)	7	0	+	s.	3	·
		35 g Dextropur.						·
	9h 45′	172 (146)	·	·	·	·	·	·
	10h 00′	197 (139)	·	·	·	·	·	·
	10h15′	220 (123)	·	·	·	·	·	·
	10h 30′	172 (—)	·	·	·	·	·	·
	11h 00′	149 (109)	100	(+)0,3%	±	s.	·	·
	11h 30′	98 (104)	·	·	·	·	·	·
	12h 00′	98 (105)	·	·	·	·	·	·
	12h 30′	81 (98)	83	0	(+)	s.	1012	·
	13h 30′	82 (96)	(Kind erhält weiter ketogene Kost)					·
	14h 30′	·	35	0	++	s.	·	·
	16h 00′	·	40	0	++	s.	·	Ketokost

3. Belastung bei ketogener Kost mit 100 g Zucker.

23. XII.	7h 00′	·	230	0	+++	s.	1030	·
	8h 50′	96	50	0	+++	s.	1030	·
	9h 00′	*100 g Dextropur* in etwa 200 ccm heißem Wasser						·
	9h 15′	209	·	·	·	·	·	·
	9h 30′	248	·	·	·	·	·	·
	9h 45′	252	·	·	·	·	·	·
	10h 00′	239	·	·	·	·	·	·
	10h 30′	178	125	+ 1,1%	(+)	s.	1012	·
		·	·	1,4 g		·	·	·
	11h 00′	169	·	·	·	·	·	·
	11h 30′	156	·	·	·	·	·	·
	12h 00′	138	45	0	0	s.	1020	·
	13h 00′	91	normale Kost Gewicht 32,2 kg					·
24. XII.	·	·	„	„	„	33,7 „		·
28. XII.	·	·	„	„	„	34,25 „		·

4. Belastung bei normaler Kost mit 100 g Zucker.

28. XII.	$9^h\ 00'$	BZ. 103 mg% (96)	
		100 g Dextropur.	
	$9^h\ 15'$	BZ. 165 „ (209)	
	$9^h\ 30'$	„ 160 „ (248)	
	$9^h\ 45'$	„ 255 „ (252)	
	$10^h\ 00'$	„ 146 „ (239)	Urin: Sacch. negativ
	$10^h\ 30'$	„ 128 „ (178)	
	$11^h\ 00'$	„ 120 „ (169)	
	$11^h\ 30'$	„ 121 „ (156)	
	$12^h\ 00'$	„ 117 „ (138)	
	$13^h\ 00'$	„ 86 „ (91)	Urin: Sacch. negativ
29. XII.	.	Gewicht 33,85 kg	

Bei diesem Kinde sind die Unterschiede im Verlauf der Blutzuckerkurven besonders eindrucksvoll (Abb. 2).

Ohne hier näher auf das Auftreten der Infektglykosurie als solcher eingehen zu wollen, verlohnt es sich doch zu beobachten, wie sich

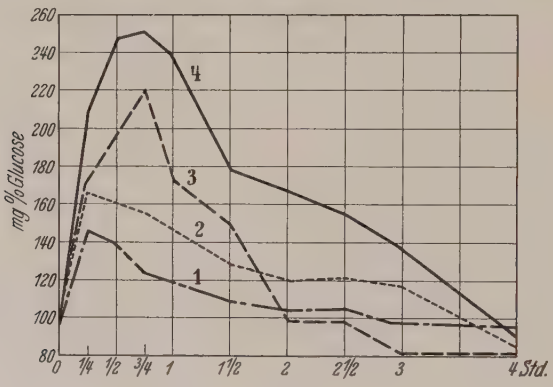


Abb. 2.
1 = 35 g Dextropur bei gemischter Kost,
2 = 100 g Dextropur bei gemischter Kost,
3 = 35 g Dextropur nach ketogener Kost,
4 = 100 g Dextropur nach ketogener Kost.

Zucker und Aceton in Blut und Harn bei Zuckerbelastung während eines Infektes verhalten. Aus noch später zu besprechenden Gründen haben wir niemals während einer fieberhaften Erkrankung Ketokost gegeben und dann mit Zucker belastet. Dagegen konnten wir in einem Falle eine Zuckerbelastung vornehmen bei einem Kinde, welches hochfiebernd mit Acetonurie aufgenommen wurde.

Fall 19. Werner J., fast 4 Jahre alt, wird mit starkem Erbrechen, hohem Fieber, fäkulent riechenden dünnen Stühlen und sehr deutlichem Acetongeruch in das Krankenhaus eingewiesen. 6. X. 1932 16^h. Temperatur 40°. 19^h Tems

peratur 38°. Kind erhält nur Kamillentee. Da am nächsten Tage noch Acetonurie besteht, wird therapeutisch Dextropur gegeben und zugleich eine Blutzuckerkurvenbestimmung ausgeführt.

Datum	Zeit	Urin ccm	Urin Sacch.	Urin Acet.	Urin mg%	Urin mg Ges.-menge	Urin p_H	Blut BZ.	Blut Acet.	Blut β-Oxy-K.-S.	
7. X.	8h 00′	220	0	++	78	163	.	82	16	21	Temperatur 37°
	11h 00′	50	0	++	60	30	.	.	.	.	Kind bekommt Kamillentee und geschabte Äpfel
	19h 00′	100	0	+	17	17	6,5	.	.	.	
8. X.	7h 00′	125	0	++	54	67	6,5	.	34	66	Temperatur 37°
	8h 00′	.	.	.	.	.	.	.	.	.	Kind erh. etw. gesch. Äpfel.
	9h 00′	*100 g Dextropur*									in kaltem Wasser, als Zukkerbrei, wird mit großer Freude gelöffelt.
	9h 55′	.	.	.	.	.	.	267	19	18	
	10h 35′	.	.	.	.	.	.	225	6	20	
	11h 15′	.	.	.	.	.	.	233	8	10	Erh. Tee und 1 Zwieback
	12h 30′	45	2,8% 1,3 g	++	49	24	6,4	.	.	.	Spez. Gew. 1030, der Urin sieht weißlich trübe aus
	20h 00′	50	3,2% 1,6 g	0	.	.	8,2	.	.	.	Spez. Gew. 1027
9. X.	5h 00′	70	0	0	.	.	10,0	.	.	.	Gewicht 15,5 kg
	10h 30′	20	0	0	.	.	6,6	.	.	.	
		Kind erhält langsam normale Kost									
0. X.		Weiter normale Kost									Gewicht 15,8 kg
2. X.		,, ,, ,,									,, 17,0 ,,

Kontrollbelastung bei abgeklungenem Fieber.

12. X.	8h 00′	BZ.	116	*100 g Dextropur*
	8h 30′	,,	188	—
	9h 00′	,,	174	—
	9h 30′	,,	178	Urin: Sacch. negat.

Es ist anzunehmen, daß auch bei der 2. Belastung, bei der keine Acetonurie mehr vorhanden war — das hohe Fieber liegt 6 Tage zurück —, die Einwirkung des Infektes auf den Zuckerstoffwechsel noch nicht völlig ausgeschaltet werden kann. Denn die Höhe und Dauer der 2. Blutzuckerkurve ist selbst für dieses erst 4 Jahre alte Kind als nicht normal zu bezeichnen.

Beobachtungen ähnlicher Art wie bei dem eben beschriebenen Falle konnten wir auch noch bei einem anderen Kinde machen.

Fall 20. Richard F., $8^3/_4$ Jahre alt, 122 cm, Gewicht 22 kg. Der bis 40° fiebernde Knabe kommt mit einer schmerzhaften Schwellung der rechten Wange zur Aufnahme (20. X. 1932). Das Krankheitsbild macht zunächst den Eindruck einer akuten *Parotitis*; am Aufnahme- und am folgenden Tage erhält der Knabe nur Flüssigkeit (Himbeerwasser, Malzkaffee mit Zucker, etwas Sahne, Fruchtsaft). Temperatur noch immer sehr hoch (bis über 39°). Die angenommene

Parotitis erweist sich nachher durch Einschmelzung als ein Absceß, der durch eine kleine Incision entleert werden kann.

22. X. 1932 Temperatur früh 38,9°, steigt im Laufe des Tages noch bis 40°.

1. Belastung bei bestehendem Infekt ohne Acetonurie.

22. X. 1932	$8^h\ 30'$	BZ. 113 mg%	Nüchtern
		50 g Dextropur	
	$8^h\ 45'$	BZ. 207 mg%	
	$9^h\ 00'$	„ 276 „	
	$9^h\ 15'$	„ 226 „	
	$9^h\ 30'$	„ 203 „	
	$10^h\ 00'$	„ — „	
	$10^h\ 30'$	„ 144 „	
	$11^h\ 30'$	„ 103 „	Urin: Sacch. negativ

Das Kind wird in den nächsten Tagen langsam auf normale Kost gesetzt, die Temperatur sinkt allmählich ab. Am 28. X. wurden *75 g Dextropur* verabfolgt, *ohne* daß *Zucker im Urin* erscheint (eine Blutzuckerbestimmung wurde dabei nicht vorgenommen). Am 2. XI. ist noch einmal eine Fieberzacke bis 38,7° mit einer Blutleukocytose von 18000 zu verzeichnen.

2. Belastung bei abgeklungenem Fieber (37°).

5. XI. 1922	$11^h\ 00'$	BZ. 105 mg%	Das Kind ist seit etwa 16 Stunden nüchtern
		100 g Dextropur	
	$11^h\ 25'$	BZ. 206 mg%	
	$11^h\ 50'$	„ 202 „	
	$12^h\ 15'$	„ 186 „	
	$12^h\ 40'$	„ 177 „	
	$13^h\ 30'$	„ 128 „	Urin: Sacch. negativ

10. XI. Beginn der ketogenen Diät. Gewicht 22,7 kg; 11. XI. $9^h\ 00'$ BZ. 116 mg%, $19^h\ 00'$ Aceton (+), (nach etwa 35 Stunden Ketokost)

3. Belastung bei normaler Temperatur und diätetischer Acetonurie.

12. XI. 1932	$12^h\ 00'$	BZ. 114 mg%	Das Kind ist 17 Stunden nüchtern
		100 g Dextropur.	Urin: Acet. (+)
	$12^h\ 25'$	BZ. 159 mg%	
	$12^h\ 50'$	„ 175 „	Urin: *Acet.* ++, *Sacch.* —
	$13^h\ 15'$	„ 133 „	
	$13^h\ 40'$	„ 107 „	Urin: Acet. —, Sacch. —
	$14^h\ 30'$	„ 112 „	

Bei diesem Kinde hatten wir die 1. Belastung noch in der Annahme vorgenommen, daß es sich um einen Mumps handele, und es sollte geprüft werden, ob das Pankreas mitbetroffen sei, so daß eine verminderte Zuckertoleranz vorhanden war. Diese Schädigung soll nach der Literatur größer sein als beim fieberhaften Infekt als solchem. Neuerdings ist diese Ansicht aber nicht mehr als zutreffend anzusehen (*Hirsch-Kauffmann*[20]). Die Erscheinung, daß bei diesem Knaben nach der Belastung während des Infektes kein Zucker im Urin zu finden war, obwohl die Blutzuckerkurve bis fast 280 mg% anstieg, läßt sich wohl dadurch erklären, daß man annimmt, daß während des Infektes die Nierendichtigkeit zugenommen hat.

Auch die 2. Belastung zeigt einen anderen Verlauf, als wir ihn von den vorigen Fällen gewohnt sind, insofern als die Kurve sehr hoch ansteigt, wenn man auch dabei in Betracht zieht, daß diesmal 100 g Dextropur gegeben wurden. Es ist also anzunehmen, daß hier — wie auch in dem vorigen Fall — der Infekt noch seinen Einfluß geltend gemacht hat, auch wenn keine Temperatursteigerung mehr zur Zeit vorhanden war. Dies erhellt außerdem die 3. Belastung, die wir bei Acetonurie nach ketogener Kost angestellt haben. Denn es tritt das scheinbar paradoxe Verhalten ein, daß die Blutzuckerkurve nach Ketokost viel niedriger verläuft, als nach normaler. Allerdings ist die Form der Kurven wenigstens andeutungsweise so, wie wir sie von unseren anderen Fällen kennen, d. h. die Zeit, in der das Maximum erreicht wird, ist bei Ketokost größer als bei normaler.

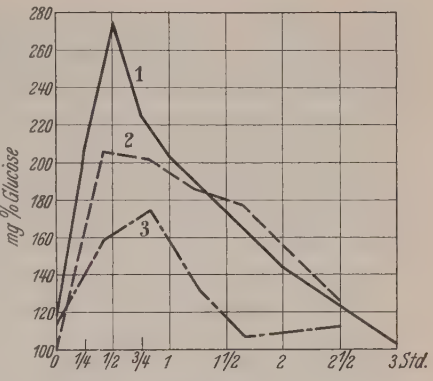


Abb. 3.
1 = Infekt. gemischte Kost, 50 g Dextropur
2 = fieberfrei, gemischte Kost, 100 g Dextropur
3 = fieberfrei, Ketokost, 100 g Dextropur

Nebenbei möchte ich hier noch kurz über einen Fall berichten, der nicht absolut mit den bisher beschriebenen in Zusammenhang steht.

Fall 21. Günther K., 9 Jahre alt, 129 cm. Nach geringen Anstrengungen erbricht der Knabe ohne sichtbaren Grund; dabei wird Aceton im Urin gefunden. Um die Diagnose des *acetonämischen Erbrechens* zu erhärten, erhält das Kind, nachdem das Erbrechen völlig aufgehört hat, 1 Tag hindurch *ketogene Diät* mit 50 g Brot.

Zeit	Gewicht	BZ. mg%	Kost	Urin	
7. IV. 1932	23,2	108	norm.	Acet. —	·
8. IV. 1932	·	103	Keto.	„ +	·
9. IV. 1932	23,0	74	norm.	„ Spur	Heftig. Erbrechen, Mattigkeit
11. IV. 1932	·	108	„	„ —	·

Dieser Fall wird nur angeführt, um zu zeigen, daß bei keinem von unseren auf Ketonurie gesetzten Kindern eine Disposition zum acetonämischen Erbrechen vorhanden war. Er bestätigt die besonders von *Heymann*[16, 17] — im Gegensatz zu *Salomonsen*[46, 47] — geäußerte Ansicht, daß das acetonämische Erbrechen durch KH-Entzug auszulösen ist.

Ergebnisse.

Wir haben gefunden, daß bei Belastung alimentär ketonurischer Kinder die *Blutzuckerkurve* in unseren Untersuchungen fast regelmäßig die Form annimmt, *wie wir sie von dem Diabetes mellitus* geringen Grades und bei Infekten *kennen*, d. h. die Kurve steigt steil an, erreicht ihr Maximum im Vergleich zur normalen Belastungskurve sehr spät, meist erst nach 1 Stunde oder noch später und bleibt lange auf ihrem hohen

Niveau stehen. Eine negative Nachschwankung ist meist nicht oder nur angedeutet zu finden. Bildlich gesprochen tritt also eine Rechtsverschiebung des Gipfels ein. Auch wir haben beobachtet, daß kein bestimmtes konstantes Verhältnis zwischen Harn- und Blutzucker besteht (*Peiser*[38]). Wir glauben sagen zu können, daß die Nierenschwelle beim normalen nichtpankreatisch oder renal diabetischen Kinde individuell große Differenzen aufweist. Es ist daher auch zu verstehen, daß in der Literatur weit auseinandergehende Werte angegeben werden, *Gilchrist*[13]: 230 mg%, *Magyar*[33]: 190 mg%.

Der *Nüchternblutzucker* bei der ketogenen Diät ist, wie schon oft beschrieben, sehr niedrig; besonders, wenn noch dabei körperliche Arbeit geleistet wird (*Staub*[50]); nach mehreren Kohlehydratgaben stellt er sich jedoch auf einer höheren Basis als bei normaler Kost ein (*Frank* und *Leiser*). Man kann sagen, daß der Blutzucker auch schon vor der ersten Belastung mit Kohlehydraten nach ketogener Kost bzw. Hunger die Tendenz hat, höher zu sein als bei normaler Ernährung. Er kann es jedoch nicht, da der für das Zustandekommen der Erhöhung notwendige Zucker der Nahrung bzw. das Glykogen fehlt.

Auf das *Bestreben des Nüchternblutzuckers zur Hyperglykämie* hat auch *Elias*[6] aufmerksam gemacht, allerdings ist wohl seine Säuretheorie als Erklärung heute nicht mehr als ausreichend anzusehen; hierüber wird später in einem anderen Zusammenhang noch zu sprechen sein. Anders liegen unter bestimmten Umständen die Dinge bei Diabetes mellitus, denn dort kann z. B. im Koma, ohne daß vorher Zucker gegeben wurde, ein sehr hoher Blutzucker gefunden werden. Es ist anzunehmen, daß hier in größerer Menge als beim normalen Menschen aus Eiweiß und Fett Zucker entstehen kann.

Die gegenteilige Ansicht, daß der niedrige Blutzucker dadurch bedingt wurde, daß das Pankreas aus alter Gewohnheit nicht weniger produziert als vorher bei reichlichem Zuckerangebot, jetzt also relativ zu viel, scheint auch eine gewisse Richtigkeit zu besitzen — relativer Hyperinsulinismus; allerdings ist festzustellen, daß dieser niedrige Blutzucker lange Zeit hindurch anhält, auch noch in einer Periode, in der die Zuckerbelastung eine fast diabetische Blutzuckerkurve ergibt, doch wohl als Zeichen dafür, daß zu wenig Insulin produziert wird. Vielleicht liegen die Dinge beim Hunger etwas anders. Denn man hat bei diesem gefunden, daß in den ersten Tagen eine Hypoglykämie eintritt, später aber ein normaler oder erhöhter Nüchternblutzucker (*Lichtwitz*[27]). Wir lassen unsere Kinder auch therapeutisch niemals längere Zeit hindurch hungern.

Wie verhalten sich die Blutacetonkörper? Wir haben anfangs beabsichtigt, auch das Verhalten der Blutacetonkörper nach Zuckerbelastung zu beobachten. Da aber die technischen Voraussetzungen hierfür, wie bei den Untersuchungsmethoden ausgeführt, nur unvollkommen gegeben waren, haben wir bei unseren späteren Untersuchungen von einer Blutacetonbestimmung abgesehen. Die wenigen Resultate, die wir gewonnen haben, zeigen keinerlei Regelmäßigkeit. Ich möchte daher hier nur kurz *Geness* und *Dienerstein*[11] zitieren, die hungernde Hunde mit 50 g Glykose belasteten und folgendes Ergebnis erzielten: „Die Menge der Ketonkörper

vermindert sich während der ersten $^1/_2$ Stunde, sie steigt in der nächsten $^1/_2$ Stunde stark an (75% über die Norm), um alsdann in einer weiteren $^1/_2$ Stunde wieder unter die Norm zu fallen." Ich gebe hier kurz einen Auszug aus einer Tabelle der Untersucher an:

Zeit der Blutentnahme nach der Zuckerzuführung	Ketonkörper in mg%		Zucker in mg%
	Präform. Acet.	Acetessigsäure u. β-Oxy-BS.	
Norm	1,64	22,22	89
Nach 30 Minuten	1,55	15,40	179
„ 60 „	1,06	39,38	179
„ 90 „	1,55	17,16	160

Nach welcher Zeit tritt Aceton nach ketogener Diät im Urin auf? Wir mußten feststellen, daß bei unseren Untersuchungen es meist länger dauerte als bei anderen Autoren. Der Grund wird aber einfach darin liegen, daß wir keine ausgesprochene Gemüse-Fettkost (*Petrén*) verabreicht haben, sondern nur eine gewöhnliche kohlehydratarme Kost mit verhältnismäßig viel Eiweiß, Flüssigkeit nach Belieben, ohne besonders große Mengen von Fett. Das Verhältnis der ketogenen zur antiketogenen Kost (Shafferscher Quotient) wurde nicht berechnet. Man weiß, daß durch fettreiche Diät viel schneller eine Acetonurie erreicht werden kann als durch Hunger. Ja, es ist weiter eine Erfahrung, auf die *Weymüller* und *Schloss* hinweisen, daß Hunger von 48 Stunden bei zu Ketose disponierten Kindern diese ganz erheblich herabsetzt, da im Hunger die aus dem Körpereiweiß stammende Glykose antiketogen wirkt. Da die ganze Frage nicht im Kernpunkt unserer Untersuchung stand, kam es uns nur darauf an, nach einer für die Kinder möglichst angenehmen und ohne viel Widerwillen zu genießenden Kost eine Ketonurie zu erzielen.

Eine diätetisch bedingte Acetonurie fand sich bei 13 Kindern 14mal, nur 1mal war auch das sichere Auftreten von Acetessigsäure zu verzeichnen (Fall 17), während in einem anderen Fall (12) die Eisenchloridreaktion durch einige Tage vorher verabreichte Salicylsäure nicht eindeutig für Acetessigsäure sprach. *Die Zeit, bis die Acetonurie auftrat, schwankte zwischen 20 und 96 Stunden*, also sehr große Differenzen; wobei wir noch betonen möchten, daß die Kost vor der ketogenen Ernährung in allen unseren Fällen ungefähr dieselbe war. Wir sahen weiter, wie schon am Anfang angedeutet, daß im allgemeinen die großen Kinder, die also beinahe als Erwachsene in dieser Hinsicht zu betrachten sind, erst nach viel längerer Zeit eine Ketonurie bekamen als die jüngeren. Aber wir glauben trotzdem annehmen zu müssen, daß auch *innerhalb der einzelnen Altersstufen* eine sehr *große Variabilität* besteht, da die Glykogenstabilität, von der ja wohl bei unseren Diätversuchen im wesentlichen die Acetonurie abhängt, sehr verschieden ist. So trat

bei zwei 7jährigen Mädchen bei dem einen nach 20, dem anderen aber erst nach 96 Stunden Aceton im Urin auf. Wie man ja überhaupt bei allen Tatsachen, die den Stoffwechsel betreffen, eine große individuelle Verschiedenheit feststellen muß. Sicherlich sind noch sehr viele uns zum Teil unbekannte Faktoren im Spiele. Erst kürzlich hat *Hirsch*[19] gezeigt, daß bei den drei verschiedenen Körperbautypen ein ganz verschiedener Ablauf der Zuckerbelastungskurve festzustellen ist. Ebenso ist beobachtet worden, daß bei alten Menschen bei geringer Zuckerbelastung die Hyperglykämie viel höher ist als bei jugendlichen Individuen (*Löffler*[29], *Punschel*[39]).

Es läßt sich weiter zeigen, daß das Vorhandensein von *Aceton in der Ausatmungsluft* nicht immer feststellbar ist, obwohl man im Laufe der Untersuchungen es immer mehr lernt, auch schon geringe Mengen Aceton durch den Geruchssinn wahrzunehmen. Nur in 7 Fällen konnten wir den eigentümlichen obstartigen Geruch beobachten. Wahrscheinlich wird dies in dem individuell verschiedenen Verhältnis des Harnacetons zu dem der Atemluft liegen. Es war nicht regelmäßig zu bemerken, daß der Luftacetongehalt von der Acetonmenge des Urins abhing, also bei starker Acetonurie deutlicher Acetongeruch zu finden war. Allgemein können wir sagen, daß bei unseren Beobachtungen bei einer Ketonurie, die während einer Infektion oder bei Erbrechen eingetreten war, regelmäßig riechbare Mengen von Aceton in der Luft vorhanden waren. Bei den diätetisch erzeugten Fällen von Acetonurie war der Acetongeruch bei jüngeren Kindern häufiger wahrzunehmen als bei älteren. In keinem Falle machte sich schon vor dem Auftreten von Aceton im Urin Aceton in der Atemluft bemerkbar.

Wie ist nun das gleichzeitige Auftreten von Zucker und Acetonkörpern, die Glykoketonurie, zu erklären? Im allgemeinen gilt doch die Regel, daß Zucker die Ketonurie behebt. Es werden 2 Erklärungsversuche für die Glykoketonurie gegeben. Als erster kann folgender gelten: es gelingt dem Zucker nicht, seine antiketogenen Fähigkeiten völlig zur Geltung zu bringen und dadurch die Acetonkörper verschwinden zu lassen, da diese nur langsam ihr altes Niveau verändern. Die Erklärung für das gleichzeitige Vorhandensein von Zucker würde dann einfach in einer alimentären Glykosurie zu finden sein. Diese Beweisführung trifft wohl besonders in dem Falle zu, in dem z. B. bei längerem Hunger noch keine Senkung des Nüchternblutzuckers zu verzeichnen ist — als Zeichen dafür, daß die Glykogenreserven noch nicht erschöpft sind —, aber bereits Aceton im Urin zu finden ist, also wie einleitend gestreift, bei zu Ketose disponierten Kindern.

Bei allen diesen ist die Entstehungsursache der Acetonurie nur in geringem Maße berücksichtigt worden, es wurde immer als Voraussetzung angenommen, daß der Zuckerstoffwechsel als solcher nicht gestört, und das Aceton unabhängig vom Zuckerstoffwechsel entstanden ist. *Wie verhält sich der Zuckerstoffwechsel bei Acetonurie?* Diese tritt meist nur auf, wenn die Zuckerverbrennung irgendwie gestört ist, wie z. B. beim Diabetes mellitus oder wenn nicht die not-

wendigen Zuckermengen vorhanden sind, so daß die Fettsäuren nicht genügend abgebaut werden können (*v. Noorden*[38]). In allen unseren Fällen kam nun die Acetonurie durch Kohlehydratmengel zustande, entweder durch kohlehydratarme Diät als solche, oder durch Hunger oder Erbrechen. Immer fehlt es an Kohlehydraten, immer überwiegen die Fettabkömmlinge, sei es das Nahrungs- oder körpereigene Fett, im Stoffwechsel.

Wir wissen, daß das Pankreas die Fähigkeit den Zuckerstoffwechsel durch sein Insulin zu regulieren verlernen kann, wenn es aus der Übung kommt, d. h. wenn ihm nicht genügend Zucker zugeführt wird. Es zeigt sich dies bei der Zuckerbelastung in einer wesentlichen Hyperglykämie und eventuell Glykosurie, bei einer Menge Zucker oral, die bei normaler Kost niemals Zucker im Urin würde auftreten lassen. Es sei hier an den Selbstversuch von *Traugott*[57] erinnert, der angibt, daß nach 20 g Glykose sein Blutzucker um 40% ansteigt — nach normaler Kost nüchtern — daß aber nach 3tägigem Hunger eine Steigerung des Blutzuckers um 243% eintritt.

Es wurde hier immer nur von einer Pankreasschädigung gesprochen; es soll damit aber keineswegs gesagt sein, daß nur das Pankreas als solches für das ganze Verhalten verantwortlich zu machen ist. Im Körper stehen alle Organe und besonders die Drüsen mit innerer Sekretion miteinander in Beziehung; also, wenn das Pankreas nur vermindert Insulin produziert, dann macht sich dies natürlich auch im Leberstoffwechsel bemerkbar. Der Zucker kann nicht genügend in der Leber zu Glykogen verarbeitet werden und evtl. umgekehrt das Glykogen nur schlecht in Zucker umgewandelt werden. Und es ist prinzipiell und meistens auch therapeutisch gleichgültig, was als primum movens betrachtet wird. Nämlich ob die Leber geschädigt ist und daher mehr Insulin braucht, oder ob zu wenig Insulin produziert wird bei normaler Leberfunktion. Sehr häufig wird, wie ja auch beim Diabetes mellitus, Pankreas und Leber ergriffen sein; aber das Hormon des Pankreas kann in fast jedem Falle als die Ursache der Toleranzschädigung zu betrachten sein, dadurch daß es in ungenügender Menge vorhanden ist.

Dies als Voraussetzung für den 2. Erklärungsversuch der Glykoketonurie. Wenn bei einer durch Kohlehydratmangel entstandenen Acetonurie Zucker gegeben wird, dann tritt folgendes ein: Der Blutzucker steigt sehr hoch an und führt zur Glykosurie, als Zeichen, daß der Zucker schlecht verbrannt wird. Da aber, nach *Rosenfeld*[40], „die Fette nur im *Feuer* der Kohlehydrate verbrennen", es also nicht genügt, daß Zucker vorhanden ist, dieser muß auch, um seine antiketogenen Eigenschaften wirken zu lassen, verbrannt werden können, ist es verständlich, daß die Ketonkörper in der ersten Zeit nach der Belastung weiter in den Urin übergehen. Erst später gewinnt der Zucker seine alte Fähigkeit wieder und wirkt jetzt antiketogen. Der Organismus wird mit dem Zucker quasi überrumpelt (*Fanconi*), er kann nicht so plötzlich reagieren, da er ungeübt ist, der Blutzucker steigt bis zur

Glykosurie und der Zucker kommt nicht so schnell zur antiketogenen Wirkung. Es steht fest, daß die antiketogenen Eigenschaften des Zuckers viel zeitiger auftreten als das wieder völlige Erstarken des Pankreas; daher enthalten im allgemeinen immer auch nur der oder die ersten Urine nach der Belastung Zucker und Aceton zusammen, während die folgenden Urine nur noch Zucker enthalten. Voraussetzung hierfür ist jedoch, daß die zugeführte Zuckermenge hinreichend groß ist, um die Acetonkörper überhaupt zum Verschwinden zu bringen. Wenn nämlich zu wenig Zucker gegeben wird, dann tritt entweder nur eine Acetonurie nach der Belastung auf oder der Urin ist saccharum- und acetonfrei. Wird zuviel Zucker verabfolgt, dann kann es zur Glykosurie ohne Acetonurie kommen. Es besteht ein Kampf zwischen der Toleranzschädigung des Pankreas und der antiketogenen Kraft des zugeführten Zuckers. Wir sehen also, daß der Urinbefund nach der Zuckerbelastung alle 4 Möglichkeiten aufweisen kann:

1. Sacch. —, Aceton — = normal.
2. Sacch. —, Aceton + = einfache Ketonurie.
3. Sacch. +, Aceton — = einfache Glykosurie.
4. Sacch. +, Aceton + = Glykoketonurie.

Bei unseren Beobachtungen haben wir gefunden, daß die größte Wahrscheinlichkeit eine Glykoketonurie zu erzeugen, dann gegeben ist, wenn man bei starker Acetonurie viel Zucker gibt; denn dann tritt auf der einen Seite eine starke Hyperglykämie ein, so daß Zucker in den Urin übergeht, auf der anderen Seite fehlt es noch an Insulin, um so viel Zucker zu verbrennen, daß die Acetonkörper schnell zum Verschwinden kommen.

Kurz möchte ich hier zu den Versuchen von *Frank* und *Leiser* Stellung nehmen; auch bei diesen zeigte sich einige wenige Male nach der Belastung Zucker und Aceton. Allerdings wurden von ihnen Amylaceen verabfolgt, also eine Form von Kohlehydraten, die erst im Körper gespalten werden muß, und daher viel längere Zeit in Anspruch nimmt, um als Zucker im Blut zu erscheinen. Während von uns mit dem Stoff belastet wurde, der im Körper selbst im Blut vorhanden ist. Es ist also bei den Fällen der genannten Autoren der Urin als Mischharn aufzufassen, da es sehr lange dauert, bis Zucker im Urin erscheint. Ja, es wäre theoretisch leicht denkbar, daß man auch noch längere Zeit nach Belastung einen Urin findet, der nur Acetonkörper enthält. Erst der nächste Urin würde Aceton und Zucker zeigen. Bei unseren Versuchen mit Zucker ist jedoch in den Fällen, in denen der erste Urin nach der Belastung nur Aceton zeigt, niemals im zweiten Zucker vorhanden.

Was für *Konsequenzen* ergeben sich aus unseren Beobachtungen über das gleichzeitige Auftreten von Zucker und Aceton *für die Therapie?* Bestimmt ist die Glykoketonurie nach therapeutischen Zuckergaben kein Grund, die Zuckerverabreichung zu unterbrechen oder zu beschränken, im Gegenteil, es muß auf alle Fälle weiter Zucker gegeben werden. Denn das Erscheinen des Zuckers im Harn ist ein Zeichen dafür, daß die zugeführte Zuckermenge, die unter normalen Verhält-

nissen nie zu einer Glykosurie führt, nicht genügend verwertet werden kann. Man muß also Pankreas und Leber, die eine verminderte Bereitschaft zur Glykogenbildung während der Kohlehydratkarenz besitzt, durch Gewöhnung an ihre alten Funktionen wieder einigermaßen in Gang bringen. Erst dann ist die Gewähr gegeben, daß auch die Acetonkörper aus dem Blute bzw. Urin verschwinden. Bei bedrohlichen Zuständen könnte man natürlich auch daran denken, Insulin zu geben; aber meist wird dies nicht notwendig sein, ebenso wie beim acetonämischen Erbrechen; ja, es besteht praktisch sogar die Gefahr, daß das von außen zugeführte Insulin die langsam sich wieder steigernde Eigeninsulinproduktion hemmt oder verzögert.

Das ganze Verhalten von Blut und Urin bei den von uns beobachteten Kindern ähnelt sehr dem, wie wir es vom echten Diabetes mellitus her kennen. Denn die eben angestellten therapeutischen Überlegungen treffen mutatis mutandis auch zum großen Teil auf den kindlichen Diabetes zu. In neuerer Zeit geht man auch immer mehr dazu über, diabetische Kinder an möglichst viel Kohlehydrate zu gewöhnen, sog. „freie Diät" nach *Stolte*[52].

In gewissem Sinne ist man berechtigt, die Glykoketonurie, ähnlich wie es *Frank* und *Leiser* tun, als temporären oder transitorischen Diabetes zu bezeichnen. *Traugott*[58] betont, daß die innocente Glykosurie dadurch vom echten Diabetes zu unterscheiden ist, daß bei oraler Zuckerzufuhr eine Hyperglykämie nur bei der ersten aber nicht mehr bei mehrfacher, in kurzen Zeitabständen wiederholter Zuckerbelastung auftritt. Mit anderen Worten: Der Staubeffekt bleibt bei Belastung während durch Kohlehydratkarenz bzw. Hunger entstandener Acetonurie oder Hungerglykosurie aus.

Wenn auch, wie oben besprochen, das Verhalten der Blutzuckerkurve ähnlich dem beim echten Diabetes aussieht, so gibt es doch wesentliche *Unterscheidungsmerkmale zwischen dem temporären und dem pathologischen Diabetes mellitus.* Denn bei diesem verlaufen die Kurven nach normaler und ketogener Diät gerade umgekehrt wie beim normalen Menschen. Hier tritt nämlich nach ketogener Diät bei gesenktem Nüchternblutwert nur eine verhältnismäßig geringe Hyperglykämie ein, allerdings liegt das Maximum der Kurve ziemlich nach rechts verlagert. Nach mehreren Tagen normaler, kohlehydratreicher Kost zeigt schon der Nüchternblutzucker eine Erhöhung über das physiologische Maß, und die Kurve steigt sehr schnell zu einer großen Höhe an, auf der sie dann lange stehenbleibt. Ich führe hier die Werte von *Gilchrist*[12] an:

Blutzucker nach 15 Stunden Hunger:

Nüchtern	nach $^1/_2$	1	$1^1/_2$	2 Stunden
0,075%	0,115%	0,119%	0,104%	0,154%

Blutzucker nach 6 Tagen normaler kohlehydrathaltiger Kost.

Nüchtern	nach $^1/_2$	1	$1^1/_2$	2 Stunden
0,152%	0,184%	0,199%	0,259%	0,279%

Diese Werte habe ich zu den auch von *Gilchrist* angegebenen Kurven des normalen Menschen bei Belastung nach normaler und ketogener Kost eingetragen; Belastung immer mit 1 g Glykose pro Kilogramm.

Ich glaube, daß diese Kurven am deutlichsten den Unterschied zwischen dem Diabetiker und dem gesunden Menschen bei Ketonurie bzw. Kohlehydratmangel zeigen. Es kann also, und darauf ist auch schon von anderen Autoren hingewiesen worden, eintreten, daß nach ketogener Diät, gerade der normale Mensch im Urin Zucker ausscheiden kann, während beim Diabetiker keine Glykosurie zutage tritt. Es muß also, um einen Diabetes mellitus im Zweifelsfalle diagnostizieren zu können, stets eine Belastung bei normaler und kohlehydratarmer Kost vorgenommen werden.

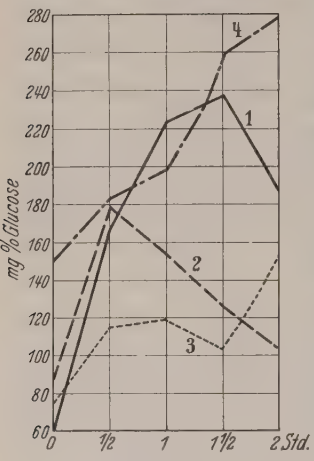


Abb. 4.
1 = normaler Mensch, Ketokost
2 = normaler Mensch, gemischte Kost
3 = Diabetiker, Ketokost
4 = Diabetiker, gemischte Kost

Trotzdem gibt es vielleicht *Übergänge zwischen der temporären und der echten diabetischen Stoffwechselstörung*. Darauf weist am schlagendsten ein von *Beck*[3] beschriebener Fall hin. Hier handelt es sich um einen im allgemeinen völlig gesunden Jungen, der nur wegen epileptischer Anfälle mit ketogener Kost ernährt wurde. Darauf zeigte sich auch eine geringe Besserung der Anfälle. Aber bei einem kleinen Infekt trat plötzlich geringes Fieber auf und das Bild eines schweren diabetischen Komas mit allen seinen klinischen und blutchemischen Zeichen: Bewußtlosigkeit, Krämpfe, große Atmung; Blutzucker 0,267%, stieg sogar später bis 0,452%; schwere Acidose. Nach Insulin trat eine Besserung des Zustandes ein.

Es muß daher unbedingtes Gebot sein, bei starker Acetonurie, besonders wenn diese durch oder bei Infekten entstanden ist, so schnell wie möglich die Acetonkörper durch Zucker zum Verschwinden zu bringen bzw. schon vorbeugend andererseits dafür zu sorgen, daß bei hohem Fieber keine Acetonurie auftritt; es müssen also reichlich Kohlehydrate zugeführt und Fett und Eiweiß als Ketonurie erzeugende Stoffe stark beschränkt werden.

Welchen Einfluß haben die Acetonkörper als solche auf Blut- und Harnzucker?

Frank und *Leiser* wollen einen Zusammenhang überhaupt nicht für gegeben halten. Ebenso die von diesen genannten Autoren: *Malmros*[34], *Kageura*[22], *Adlersberg* und *Porges*[1]. Ich glaube jedoch, daß einige Momente dafür sprechen, daß die Acetonkörper, wenn auch nicht die Ursache für die Hyperglykämie, so doch

als unterstützendes Agens zu bewerten sind. Es ist z. B. eine alte Beobachtung, daß man beim Diabetiker und besonders beim jugendlichen oft nach kurzer Zeit mit nur wenig Insulin auskommt; aber immer dann, wenn durch irgendeine Ursache sich Acetonkörper im Urin zeigen, muß mehr Insulin gegeben werden. Wenn also mehr Einheiten gespritzt werden, so ist dies ein Zeichen, daß vermehrte Zuckermengen im Blute kreisen, die durch das Insulin gedrückt werden müssen, und die Erklärung hierfür, daß es sich dann eben nur um eine stärkere diabetische Störung als vorher handelt, bei der auch Aceton auftritt, erscheint mir nicht genügend stichhaltig. Als zweites Moment kann folgendes angeführt werden: Nach den Versuchen von *Toennissen*[56], der zeigen konnte, daß nach Säurezufuhr eine Hyperglykämie eintritt und daß ein Zusammenhang vorhanden ist zwischen Blutacidität und Blutzucker, die sich einigermaßen parallel verändern, wohl durch verschieden starke Zuckeroxydation, eine Tatsache, die allerdings beim normalen Menschen im Gegensatz zum Diabetiker nur angedeutet zu finden ist, erscheint ja der Einfluß der Säure auf den Blutzucker klar bewiesen. Ich glaube aber, daß die Erklärung von *Elias*, daß daher auch der Hungerdiabetes als ein Säurediabetes anzusehen ist, wohl heute nicht mehr als wahrscheinlich anzusehen ist, obwohl ja die von ihm angeführten Untersuchungen von *Staub*[50] sehr stark für seine vertretene These sprechen. *Staub* hat festgestellt, daß beim Hungerdiabetes beim ersten Auftreten einer positiven Legalschen Reaktion im Harn ein höherer Anstieg des Blutzuckerspiegels und eine längere Dauer dieser Hyperglykämie zu verzeichnen war, bei einer Belastung mit 20 g Zucker, als in der Zeit, in der noch kein Aceton im Urin zu finden war. Es würde dies auch mit der Ansicht *Camerers*[4] übereinstimmen, der sagt, daß „manches dafür spricht, daß die Acetonkörper eine direkt schädigende Wirkung auf die Organe ausüben." Man kann also annehmen, daß die Acetonkörper neben allen anderen Organen auch das durch die Kohlehydratkarenz sowieso schon geschwächte Pankreas schädigen und dadurch die Hyperglykämie noch mehr erhöhen. Theoretisch ist es durchaus vorstellbar, daß die durch das Aceton noch gesteigerte Hyperglykämie gerade die Nierenschwelle erreicht und zur Glykosurie führt. Die Acetonkörper wirken ähnlich wie ein geringer Infekt auf den Organismus; wenn dann ein neuer wirklicher Infekt noch dazutritt, kann es leicht als Superinfektion, wie erwähnt, bis zur Erscheinung des echten Coma diabeticum kommen. Jedenfalls spricht die Meinung von *Frank* und *Leiser*, daß „die abnorme Empfindlichkeit gegenüber der Kohlehydratbelastung weiter fortbesteht, auch wenn die Acidosis durch die erste Kohlehydratgabe längst beseitigt ist," ja nicht dagegen, daß die Acetonkörper eine unterstützende Rolle spielen; außerdem ist die Hyperglykämie bei der 2. Belastung meist schon geringer als die bei der 1.; aber diese Tatsache könnte man natürlich auch durch die Gewöhnung des Pankreas an den Zucker — und nicht nur durch das Nicht-mehr-Vorhandensein des Acetons — erklären.

Wie verhält sich die Menge des gegebenen Zuckers zur Blutzuckerhöhe und zur Glykosurie?

Die Ansicht, daß die Zuckermenge in bestimmten Grenzen keinen Einfluß auf die Blutzuckerhöhe besitzt, besteht wohl nicht zu Recht. Also die Auffassung, daß der Blutzuckeranstieg nur reflektorisch durch den Zuckerreiz bedingt sei. Widerlegt wurde dies unter anderem durch *Ernst* und *Magassi*[7], die zeigten, daß bei duodenaler Gabe von Dextrose und Natriumjodid, dieses gleichzeitig oder evtl. sogar schon zeitiger im Speichel erschien, als sich eine Blutzuckersteigerung bemerkbar machte; dies setzt eine Resorption im Darm voraus.

Fall 18 unserer Untersuchungen zeigt wohl am deutlichsten den Unterschied der Wirkung zweier verschiedener Zuckermengen auf den Blutzucker. Man sieht aus den Kurven, daß die Verlaufsrichtung und die Zeit des Maximums ein und derselben Kost wohl immer dieselbe ist, daß aber die Höhe des Anstieges von der zugeführten Menge Traubenzucker abhängt. Es ist natürlich dann auch zu verstehen, daß es vorkommen kann, daß nur bei der größeren Zuckergabe auch Zucker im Urin erscheint, d. h. die Nierenblutzuckerschwelle längere Zeit hindurch erreicht wird. Es tritt hier dasselbe Verhalten ein, wie wir es von der alimentären Glykosurie kennen, nur daß nach ketogener Kost schon geringere Mengen zur Glykosurie genügen, da die Toleranz herabgesetzt ist. Auch das Verhalten von Zucker und Aceton zueinander ist bei diesem Fall wohl am charakteristischsten: 35 g nach Ketonurie zeigen im ersten Urin nach der Belastung 0,3% Sacch. und + Acet., während 100 g gerade umgekehrt viel Sacch. (1,1%) und wenig Aceton (+), vor Belastung Aceton: +++, zeigen.

Besteht ein *Unterschied des Auftretens der Glykoketonurie bei oraler und bei rectaler Zuckerapplikation?*

Es ist schon lange bekannt, daß die Art der Zuckergabe von Einfluß auf den Blutzucker und die Glykosurie ist. So zeigt *Lüthge*[32], daß bei rectaler Zuckerzufuhr eine hohe Hyperglykämie und nur geringe Glykosurie auftritt. Es entspricht dies auch ungefähr dem Verhalten des Zuckers im Blut und Urin bei intravenöser Glykoseinjektion — also bei Umgehung der Leber (*Rosenfeld*[41]). Wenn bei unseren Versuchen bei rectaler Belastung neben Aceton auch Zucker, meist in geringen Mengen auftrat, so spricht dies wohl dafür, daß eine sehr hohe Hyperglykämie bestanden haben muß. Diese wurde in einem Falle noch durch das Fieber unterstützt. Die Untersuchungen von *Rubino* und *Varela*, die eine normo- oder hypoglykämische Glykosurie durch rectale Traubenzuckerzufuhr hervorrufen konnten, stehen zu dieser Ansicht nicht im Gegensatz. Außerdem wirkt die Hyperglykämie, wie schon ausgeführt, nur wenig antiketogen, so daß also das Aceton aus dem Urin nicht so schnell verschwindet. Die Blutzuckerkurve haben wir in diesen Fällen nicht bestimmt.

Als *Ergebnis unserer Zuckerbelastungsuntersuchungen* können wir nun folgendes feststellen:

Bei *21 Beobachtungsreihen an 17 Kindern* im Alter von 4—12 Jahren *trat in 12 Fällen nach Belastung* mit meist 100 g *Traubenzucker* eine *Glykoketonurie ein.* Es entfielen 13 Untersuchungen auf diätetisch bei Ketokost entstandener Acetonurie, hierbei trat in 6 Fällen nach der Belastung Zucker und Aceton zu gleicher Zeit im Urin auf. Bei den 7 anderen Beobachtungen handelte es sich als Ursache der Acetonurie bei einem Fall um reinen Hunger nach Tonsillektomie, bei 2 Fällen um Hunger nach Lumbalpunktion und bei den 4 anderen um Erbrechen, davon 2mal nach Lumbalpunktion und 2mal um Erbrechen bei hohem Fieber. Nach diesen 7 Zuckerbelastungen zeigte sich die Glykoketonurie 6mal. Trotz der relativ geringen Zahl von Beobachtungen, die vor allem von

klinischen Gesichtspunkten geleitet waren, und daher keine methodisch gleichen Versuche darstellen, sehen wir retrospektiv betrachtet, daß es sich immer um sehr große Ausschläge der Blutzuckerkurve handelt, und daß es dabei beinahe belanglos ist, ob z. B. das Kind nüchtern war, ob es, wie bei einigen Fällen mehrere Stunden (3) vor der Belastung, gegessen (kohlehydratfreie Nahrung) oder getrunken hatte. Denn wir wissen zwar, daß Flüssigkeit und Ketokost den Blutzucker verändern (*Rumpf*[44], *Mogwitz*[35], *Staub*[51]), aber die Schwankungen sind im Vergleich zu den bei Zuckerbelastung auftretenden nur sehr gering, wenigstens beim normalen Menschen und können daher in unserem Zusammenhang vernachlässigt werden. Die Häufigkeit des gleichzeitigen Auftretens von Zucker und Aceton im Harn wird wahrscheinlich immer nur schwer zu bestimmen sein, bei Hunger und Fieber — Hungerketonurie — scheint es häufiger aufzutreten als nach diätetisch erzeugter Ketonurie, jedoch sind die das Phänomen der Glykoketonurie hervorrufenden Momente noch lange nicht genügend geklärt.

Nur in 2 von unseren Fällen verschwand nach der Zuckerzufuhr (100 g) schon im ersten Urin nach der Belastung das Aceton völlig; in keinem Falle wurde Zucker allein ohne Aceton im ersten Urin gefunden.

Anders liegen die Dinge beim *Infekt*. Es macht hierbei den Eindruck als ob der Zucker überhaupt nicht verwertet werde und nach kurzer Zeit die Niere passiere. Wenn wir daher unterstellen wollen, daß der Blutzucker nur die Differenz des in die Blutbahn resorbierten Zuckers und des bald nach Zuckergabe in der Leber als Glykogen abgelagerten Zuckers darstellt, so muß man sagen, daß während des Infektes der aufgenommene Zucker nur in die Blutbahn resorbiert wird, dort schnell ansteigt, die Nierenschwelle erreicht und in den Harn gelangt. Es ist in dem Falle des Infektes anzunehmen, daß die Störungen der Leber, durch Erkrankung des Parenchyms und der nervösen Versorgung, die des allerdings durch den Infekt auch geschwächten Pankreas überwiegen. Die produzierte Insulinmenge genügt also nicht mehr, um das Glykogen in der Leber zu fixieren und den Blutzucker zu senken.

Einen weiteren Punkt möchte ich nur vermerken, für den ich eine befriedigende Erklärung nicht anzuführen vermag. Es wurde festgestellt, daß bei 5 Beobachtungen der prozentuale Acetongehalt des Harnes nach der Belastung größer war als vorher und nur in einem von diesen Fällen war auch Saccharum im Urin zu finden. Es könnte dies einfach daran liegen, daß die Menge des ersten Urins nach der Belastung kleiner sein kann, und dies trifft in einem Falle auch zu, und daß nur der absolute Gehalt an Acetonkörpern entscheidend ist. Diese Frage ist nur schwer zu beantworten, da ja z. B. bei Flüssigkeitsmangel und Hunger gerade die Urinmenge zurückgehen kann, zu gleicher Zeit wird aber auch durch den Hunger der Acetongehalt geringer, besonders wenn die Acetonurie im wesentlichen durch

Fettkost erzeugt wurde, und auf der anderen Seite verstärkt die Flüssigkeitsbeschränkung die Acetonurie, also ein dauerndes Wechselspiel. Es ist vielleicht in diesen Fällen auch anzunehmen, daß die Blutzuckerkurve sich auf einem sehr hohen Niveau befindet, allerdings unter der Nierenzuckerschwelle und die Verbrennung als Voraussetzung für die antiketogene Kraft des Zuckers nur sehr unvollkommen stattfindet. Der Zucker wirkt also nur sehr langsam auf die Blutketonkörper, und diese werden daher in der ersten Zeit nach der Belastung weiter in großer Menge in der Leber produziert und in den Harn gebracht. Die Wirkung des Zuckers macht sich aber fast immer in dem zweiten Urin bemerkbar, indem dieser dann weniger Acetonkörper enthält. Allerdings hält diese Wirkung — und dies bezieht sich auf alle Fälle — meist nicht lange an. In den meisten Fällen ist bei weiterer Ketokost, die erste ungefähr 4 Stunden nach Belastung, überhaupt kein Urin acetonfrei zu finden. Die antiketogene Wirkung des Traubenzuckers zeigt sich meist darin, daß nur eine bedeutende Abnahme des Acetonprozentsatzes feststellbar ist, der aber dann wieder ansteigt. So verweise ich auf den Fall 10, in welchem der erste Urin (35 Minuten nach Belastung) 181 mg% Aceton, der zweite (2 Stunden nach Belastung) 116 mg% Aceton zeigt; nach etwa 4 Stunden erhält das Kind ketogene Nahrung, der dritte Urin (nach 7 Stunden) enthält noch weniger Aceton (34 mg%), während bei dem vierten (8 Stunden nach Belastung) bereits wieder ein Anstieg der Ketonurie zu verzeichnen ist (67 mg% Aceton). Ähnliche Verhältnisse finden wir auch bei Fall 18[1].

Bei unseren Kindern konnten wir die alte Tatsache bestätigt finden, daß Kohlenhydratmangel zu Gewichtsverlust führt, nicht durch calorische Unterernährung, sondern durch das Fehlen der wasserbindenden Kraft der Kohlehydrate, eine Erfahrung, die ja besonders in der Pädiatrie dauernd gemacht wird; vegetarisch ernährte Kinder neigen meist zu stärkerem Fettansatz als Kinder, die gemischte fleischhaltige Kost erhalten. Aber auch hier muß wieder betont werden, daß die Neigung zur Gewichtsabnahme durchaus nicht bei allen Personen gleich groß ist. Bei einigen Fällen war ein Gewichtsstillstand zu verzeichnen (Fall 11, 20), was beim wachsenden Kinde allerdings als Gewichtsabnahme zu werten ist. Nur in einem Falle (Fall 12) trat eine Gewichtszunahme von 800 g während der ketogenen Diät ein. Dies lag aber nur daran, daß das Kind in den Tagen vorher durch heftiges Erbrechen einen großen Gewichtsverlust erlitten hatte und der physiologische Reiz zur Zunahme später auch durch die kohlehydratarme Kost nicht völlig aufgehalten wurde. Der Gewichtsverlust bewegte sich im allgemeinen zwischen 100 und 900 g, nur in einem Falle beobachteten wir bei einem 10 Jahre alten Mädchen bei der Fleisch-Fett-Gemüsekost in 4 Tagen eine Abnahme von 1300 g (18). In den meisten Fällen war nach 2 bis 3 Tagen normaler Kost das Anfangsgewicht wieder erreicht.

Zusammenfassung.

Es wird über Untersuchungen berichtet, die auf Grund von Beobachtungen *über das gleichzeitige Auftreten von Zucker und Aceton im Urin — Glykoketonurie — beim nichtdiabetischen Kinde* angestellt wur-

den. Kinder, bei welchen durch kohlehydratarme Kost eine Acetonurie aufgetreten war, erhielten reichlich Traubenzucker. In einem großen Teil der Fälle konnten wir die *Glykoketonurie* in Erscheinung treten sehen, *regelmäßig nach Belastung bei fieberhafter Acetonurie.* Das *Verhalten der Blutzuckerkurve ähnelt dem bei Diabetes mellitus.* Der Nüchtern-Blutzucker ist nach der ketogenen Diät erniedrigt; es wird ausgeführt; daß er die Tendenz zur Hyperglykämie besitzt. Verwertbare Resultate über das Verhalten der Blutacetonkörper nach Belastung konnten nicht erzielt werden.

Die Zeit, in der die Acetonurie nach der ketogenen Kost auftrat, schwankte individuell, und zwar zwischen 20 und 96 Stunden. Ein bestimmtes Verhältnis zwischen Harn- bzw. Blutaceton und Aceton der Ausatmungsluft scheint nicht zu bestehen.

Es werden *2 Erklärungsversuche für die Glykoketonurie* gegeben:

1. Die Blutacetonkörper verändern nach Zuckergabe nur langsam ihr Niveau; daher geht nach der Belastung noch weiter Aceton in den Harn über. Zu gleicher Zeit entsteht eine alimentäre Glykosurie.

2. Da das Pankreas durch die lange Kohlehydratkarenz geschwächt ist, kann der zugeführte Zucker nicht genügend verbrannt werden, und als Folge davon seine antiketogenen Fähigkeiten nicht zur Wirkung bringen, d. h. Aceton geht weiter in den Harn über. Zeichen für das ungenügende Verbrennen ist die Hyperglykämie und Glykosurie.

Als *therapeutische Konsequenz der Glykoketonurie* ergibt sich, daß *trotz des im Urin auftretenden Zuckers zur Erstarkung des Pankreas weiter reichlich Zucker* gegeben werden muß.

Es wird auf den *Unterschied des Verhaltens des temporären, künstlich erzeugten, und des echten Diabetes mellitus* hingewiesen; außerdem wird gezeigt, daß Übergänge zwischen beiden bestehen, und daß schon bei geringem Infekt unter besonderen Umständen aus einer diätetisch hervorgerufenen Acetonurie beim stoffwechselgesunden Kinde ein echtes Coma diabeticum entstehen kann; es muß daher bei Fieber eine Acetonurie vermieden werden.

Die Acetonkörper als solche sind als unterstützendes Moment für die Hyperglykämie bzw. Glykosurie anzusehen.

Die Menge des zugeführten Zuckers ist maßgeblich für die Intensität der Hyperglykämie, Glykosurie und Acetonurie, wobei noch die Applikationsform, oral oder rectal, eine Rolle spielt.

Die Glykoketonurie tritt aus noch unbekannten Gründen nicht regelmäßig auf.

Es wird schließlich die alte Tatsache der Gewichtsabnahme durch ketogene, kohlenhydratarme Diät bestätigt.

Literaturverzeichnis.

[1] *Adlersberg* u. *Porges*, Die Behandlung der Zuckerkrankheit mit fettarmer Kost. 1929. Ref. n. [10] u. [26]. — [2] *Bang*, Ref. n. [8]. — [3] *Beck, Otto*, Mschr. Kinderheilk. **55**, H. 1, 47. — [4] *Camerer, W.*, Handbuch der Kinderheilkunde v. Pfaundler-Schloßmann. 4. Aufl., **1**, 707 (1931). — [5] *Cohen, Philipp*, Arch. of Pediatr. **43**, 763 (1926). — [6] *Elias, H.*, Erg. inn. Med. **25**, 222. — [7] *Ernst* u. *Magassi*, Z. exper. Med. **77**, 389. — [8] *Fankoni, G.*, Jb. Kinderheilk. **133**, 257—300 (1931). — [9] *Fankoni, G.*, Klin. Wschr. **10**, Nr 43, 2002 (1931). — [10] *Frank, E.*, u. *R. Leiser*, Med. Klin. **1929**, Nr 48. — [11] *Geness, S.*, u. *Dienerstein*, Z. exper. Med. **65**, 362. — [12] *Gilchrist, M.*, Glasgow Med. J. **118**, 340 (1932). — [13] *Gilchrist, M.*, Ref. n. [8]. — [14] *Hagedorn* u. *Jensen*, Biochem. Z. **1923**, 135. — [15] *Helmreich, Egon*, Physiologie des Kindesalters. Berlin: Verlag Julius Springer 1931. — [16] *Heymann, W.*, Klin. Wschr. **10**, Nr 37, 1697 (1931). — [17] *Heymann, W.*, Diskussionsbemerkungen zu [24]. — [18] *Heymann, W.*, u. *J. Howe*, Z. Kinderheilk. **53**, 629 (1932). — [19] *Hirsch, Otto*, Dtsch. med. Wschr. **1932**, Nr 43, 1675. — [20] *Hirsch-Kauffmann, Herbert*, Jb. Kinderheilk. **89**, H. 1/2 (1933). — [21] *Houssai*, Klin. Wschr. **1933**, 773. — [22] *Kageura*, J. of Biochem. (Tokio) **1922**, 24; Ref. n. [10]. — [23] *Kerley, Cg.*, and *L. Berman*, J. amer. med. Assoc. **1920**; Ref. n. Zbl. Kinderheilk. **9**, 386. — [24] *Klinke, K.*, Mschr. Kinderheilk. **53**, 19—29 (1932). — [25] *Kugelmann, B.*, Z. klin. Med. **1931**, Nr 15, 454—521; Ref. n. Zbl. inn. Med. **62**, 300. — [26] *Leiser, R.*, Über die diätetische Erzeugung eines kurzdauernden Diabetes mellitus beim Gesunden durch Gemüse-Fettkost (Petrén-Kost). Inaug.-Diss. Breslau 1929. — [27] *Lichtwitz*, Klinische Chemie. Berlin: Verlag Julius Springer 1930, 218. — [28] *Lifschütz*, Z. exper. Med. **45**, 432. — [29] *Löffler, W.*, Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1921**; Ref. n. Zbl. Kinderheilk. **12**, 385. — [30] *Lublin, A.*, Biochem. Z. **133**, 626, oder Biochem. Z. **1924**, Nr **147**, 187. — [31] *Lublin, A.*, Klin. Wschr. **1**, Nr 18, 894 (1922). — [32] *Lüthge*, Ref. n. [27], S. 221. — [33] *Magyar, Caroly*, Magy. orcv. Arch. **33**, 404—406; Ref. n. Zbl. Kinderheilk. **27**, 739. — [34] *Malmross, H.*, Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **27**, Ref. n. [26]. — [35] *Mogwitz*, zit. n. [8]. — [36] *Noorden, Karl v.*, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 2. Aufl., **2** (1907). Berlin: Verlag Hirschwald. — [37] *Paschkis* u. *Buttu*, Z. klin. Med. **133**, H. 5 u. 6. — [38] *Peiser, Fritz*, Z. klin. Med. **111**, H. 3 u. 4 (1929). — [39] *Punschel, A.*, Z. klin. Med. **96**, H. 1/3, 253 (1923); Ref. n. Kongreßbl. inn. Med. **28**, 37. — [40] *Rosenfeld, G.*, Dtsch. med. Wschr. **1885**, Nr 40, 683. — [41] *Rosenfeld, G.*, Berl. klin. Wschr. **1907**. Nr 52; **1908**, Nr 16; zit. n. [27]. — [42] *Rosenfeld, G.*, Berl. klin. Wschr. **1916**, 1093; Ref. n. [38]. — [43] *Rubino* u. *Varela*, Klin. Wschr. **1922**, 2370. — [44] *Rumpf*, Ref. n. [18]. — [45] *Salomon*, Dtsch. med. Wschr. **1914**, 216; Ref. n. [38]. — [46] *Salomonsen, L.*, Klin. Wschr. **11**, Nr 14 (1932). — [47] *Salomonsen, L.*, u. *H. Bjelke*, Z. Kinderheilk. **53**, 66 (1932). — [48] *Schönfeld*, Jb. Kinderheilk. **138**, H. 3/4; Ref. n. Dtsch. med. Wschr. **59**, Nr 15. — [49] *Snapper* u. *Creveld*, Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, herausgeg. v. Brugsch Erg.-Bd. **5**. Ketose und Acidose. Berlin: Verlag Urban u. Schwarzenberg. — [50] *Staub*, Ref. n. [6]. — [51] *Staub*, Z. klin. Med. **91**, 56. — [52] *Stolte, K., H. Hirsch-Kaufmann* u. *Schädrich*, Med. Klin. **1931** I, 831—838. — [53] *Strauss, H.*, Med. Klin. **1925**, 387; Ref. n. [38]. — [54] *Talbot, F. B.*, Boston med. J. **1925**, 1000; Ref. n. Zbl. Kinderheilk. **18**, 817. — [55] *Tannhauser*, Ref. n. [38]. — [56] *Toeniessen, E.*, Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1921**, 270—277; Ref. n. Zbl. inn. Med. **22**, 415. — [57] *Traugott*, Klin. Wschr. **1922**, 892. — [58] *Traugott*, Z. exper. Med. **31**, H. 3—6, 282—302 (1923); Ref. n. Kongreßbl. inn. Med. **28**, 36. — [59] *Umber*, Med. Klin. **1923**, 1115; zit. n. [38]. — [60] *Vleder, S.*, u. *Johnston*, Amer. J. Dis. Childr. **19**, Nr 2, 141 (1920). — [61] *Weymüller, C.*, u. *O. Schloss*, Amer. J. Dis. Childr. **34**, Nr 4, 549—570 (1927).

Breslau, Israelitisches Krankenhaus.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Königsberg i. Pr.)

Reversion der Hämolyse im Kindesalter.

Von

F. Erben.

Mit 5 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 18. September 1933.*)

Die von *Spiro* erstmalig beschriebene Erscheinung, daß lackfarbene, mikroskopisch leere Blutkörperchenlösungen nach Zusatz wasseranziehender Stoffe erneut Deckfarbe annehmen und im Mikroskop blasse, aber sonst intakte rote Blutkörperchen wiedererscheinen lassen, wurde seit 1923 von *W. Starlinger* in zahlreichen Arbeiten näher untersucht und als echte Rückkehr gelösten Hämoglobins in die Stromen beschrieben.

Die Beweisführung, daß es sich um eine echte Reversion des gelösten Hämoglobins handelt, stützte sich neben dem mikroskopischen Befund vor allem auf die quantitative Verfolgung der Hämoglobinverschiebung zwischen Zentrifugat und überstehender Flüssigkeit von in destilliertem Wasser deckfarben gewordenem Blut einerseits und durch Zusatz von Kochsalz wieder deckfarben gemachtem Blut andererseits.

Starlinger hat ferner den Vorgang klinisch quantitativ verfolgt und gefunden, daß das Ausmaß der Reversion, das ist des an die Stromen zurückkehrenden Hämoglobins, sich bei blutgesunden Erwachsenen unter gleichbleibenden Versuchsbedingungen in engen Grenzen (10 bis 15%) konstant hält, während bei Blutkranken, am ausgesprochensten bei perniziöser Anämie, eine erhöhte Reversion von 20—30%, ausnahmsweise bis 40% beobachtet wird. Und zwar fand sich die Erhöhung der Reversion regelmäßig in den Stadien gesteigerter Regeneration des roten Blutbildes, während in aregeneratorischen Stadien keine Erhöhungen gefunden wurden.

Da viele blutchemische und morphologische Reaktionen im Kindesalter charakteristische Unterschiede gegenüber dem Erwachsenenalter aufweisen, war es eine lohnende Aufgabe, die Reversion der Hämolyse im Kindesalter zu untersuchen. Es mußte jedoch zu diesem Zweck eine Mikromethode ausgearbeitet werden, da die Gewinnung von 4—5 ccm Citratblut für Versuchszwecke, besonders im frühen Kindesalter, auf das es ja in erster Linie ankam, oft nicht möglich ist.

Methode nach Starlinger: 4—5 ccm Venenblut werden mit $^1/_{10}$ des Volumens isotonischer Natriumcitratlösung gemischt und zur Volumkonstanz auszentrifugiert. Aus dem Sediment wird nach möglichst vollkommenem Abheben des überstehenden Plasmas eine Lösung in destilliertem Wasser hergestellt, die in

100 Teilen 15 Teile Erythrocytenbrei enthält. Diese Lösung soll, um eine Hämolyse möglichst konstanten Ausmaßes zu erreichen, mindestens 1, längstens 24 Stunden stehen. Zur Weiterverarbeitung wird je 1 ccm der Lösung einmal mit 1 ccm destilliertem Wasser, einmal mit 1,8 proz. Kochsalzlösung versetzt, so daß als Endlösung 7,5 proz. Erythrocytenlösungen in destilliertem Wasser bzw. in physiologischer Kochsalzlösung resultieren. Aus beiden Lösungen werden Erythrocyten und Stromen in einer hochtourigen Zentrifuge ausgeschleudert und von der darüberstehenden klaren Lösung, die bei Kochsalzzusatz keine Trübung mehr geben soll, je 0,5 ccm abgehoben, mit 0,5 ccm $^1/_{10}$-normal-Salzsäurelösung versetzt und auf 5 ccm mit 96 proz. Alkohol verdünnt. Die Farbstärke dieser alkoholischen Hämatinlösung wird in einem Authenriethschen Colorimeter mit einer ähnlich hergestellten Hämatin-Standardlösung verglichen. Durch Umrechnung mittels der Aichungskurve des Colorimeters ergeben sich die absoluten Hämoglobinwerte der beiden Lösungen. Aus ihnen errechnet sich nach der Formel $\frac{\text{I}-\text{II}}{\text{I}} \times 100$ der Prozentsatz des in die Stromen zurückgekehrten Hämoglobins.

Mikromethode: Die erforderlichen Modifikationen zur Bestimmung der Reversion aus dem Capillarblut waren folgende:

Nach einem mitteltiefen Einstich in die Fingerbeere werden etwa 12 bis 14 Tropfen (etwa 0,6 ccm) Blut in einer flachen Schale aufgefangen und sofort in eine Spezialpipette mit isotonischer Natriumcitratlösung aufgezogen, in ein zweites Gläschen ausgeblasen und mit der Spitze der Pipette gut gemischt, ehe Gerinnung beginnt. Dies gelingt leicht bei einiger Übung. Bei ganz kleinen Säuglingen und Frühgeburten wurde das Blut aus der Ferse gewonnen. Wir nahmen 15 von 100 Teilen Citratlösung, um bei der ausgiebigeren Berührung der kleinen Blutmengen mit Glaswandungen eine Gerinnung sicher vermeiden zu können. Die Spezialpipette hat 2 geeichte Marken bei 0,09 ccm und bei 0,6 ccm, jedesmal von der Spitze der Pipette gerechnet. Zwischen den beiden Marken ist das Lumen kugelig aufgeblasen, ähnlich den Mischpipetten zur Leukocytenzählung, um die Pipette handlicher zu gestalten und das Verhältnis der Wandfläche zum Volumen nicht zu groß werden zu lassen. Dadurch, daß zuerst bis Marke 1 Citratlösung aufgezogen und das Blut bis Marke 2 nachgezogen wird, ist die ganze Glaswand vor Berührung mit dem Blut von Citratlösung benetzt.

Das Blut wird sodann in U-Röhrchen zentrifugiert und nach Abschneiden der beiden Schenkel dicht unterhalb der Grenze des Sedimentes der Erythrocytenbrei in eine gleiche, gut getrocknete Spezialpipette bis Marke 1 angezogen. Bis Marke 2 wird sodann destilliertes Wasser nachgezogen und das Ganze in ein kleines, mit Kork verschließbares Gläschen ausgeblasen, wobei die Pipette mehrfach mit der Blutlösung durchgespült werden muß, um das haftende Blut möglichst vollkommen mitzunehmen.

Nach 1—24stündigem Stehen werden je 0,25 ccm Lösung in 2 Gläschen abgefüllt und einmal mit 0,25 ccm destilliertem Wasser, einmal mit 0,25 ccm 1,8 proz. Kochsalzlösung versetzt, beide Lösungen erneut in U-Röhrchen zentrifugiert, nach Abschneiden der Schenkel etwa $^1/_2$ cm oberhalb des Sedimentspiegels der Inhalt der Schenkel aufgefangen und je 0,2 ccm abgemessen. Diese werden mit der gleichen Menge $^1/_{10}$-normal-Salzsäurelösung versetzt und mit Alkohol auf 4,0 ccm aufgefüllt.

Da wir mit einem *Dubosq*-Colorimeter in monochromatischem Licht arbeiten konnten und sich für das meist benutzte blaue Filter 3 die höhere Verdünnung besser eignete, wurde nach vergleichenden Untersuchungen die angegebene Verdünnung — 1:20 statt 1:10 — gewählt. Mit dem *Dubosq*-Colorimeter werden durch Vergleich mit der beigegebenen Standard-Graulösung absolute Absorptions-

werte erhalten. Es erübrigte sich daher die Umrechnung auf eine Hämatinstandardlösung und konnte der Reversionswert direkt aus den abgelesenen Werten errechnet werden.

Die absoluten Absorptionswerte einer Hämatin-Standardlösung, die von einem blutgesunden Erwachsenen (Hb. 80) nach 15proz. Lösung von volumkonstant auszentrifugiertem Erythrocytenbrei in $^1/_{10}$-normal-Salzsäurelösung durch Verdünnung mit destilliertem Wasser und Alkohol im Volumverhältnis 1:3:16 hergestellt war, ergab folgendes Spektrum für die 11 Filter des Dubosq-Colorimeters:

	8,3	6,1	5,6	6,2	6,4	4,9	3,25	2,25	2,0	2,3	0
Filter:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

Eichungskurven, die für verschiedene Filter hergestellt wurden, ergaben stets linearen Verlauf mit Richtung auf den Nullpunkt, somit proportionale Werte.

Die absoluten Absorptionswerte für Filter 3, das später vorwiegend benutzt wurde, lagen bei den Werten I (primär in Lösung gegangenes Hämoglobin) in der Regel zwischen 75—100% der Standardlösung, bei den Werten II (nicht revertiertes Hämoglobin) zwischen 60—80% der Standardlösung.

Die Fehlerbreite der Mikromethode errechnet sich folgendermaßen:

Es wurde gravimetrisch festgestellt, daß durch verschiedenes Haften der Flüssigkeit an der Wand der benützten Pipetten nach wechselnd schnellem Ausblasen Fehler bis zu $\pm$ 3 mg vorkamen. Das bedeutet bei der Abmessung von 0,2 ccm eine maximale Fehlerbreite von $\pm$ 1,5%, während der gleiche Fehler bei der Mischung von 0,25 ccm Farblösung mit der gleichen Menge destillierten Wassers bzw. 1,8proz. Kochsalzlösung nur $^2/_5$ davon, d. h. $\pm$ 0,6% betragen kann.

Die Colorimetrie wurde regelmäßig in 3 Ablesungen in verschiedenen Schichtdicken vorgenommen und diese nur verwertet, wenn die errechneten Absorptionswerte, die sich meist zwischen 3,5 und 6,0 bewegten, weniger als um 0,1 voneinander differierten. Der Mittelwert wurde dann auf halbe Zehntel abgerundet. Die durchschnittliche Abweichung von diesem Mittelwert errechnete sich aus 34 Ablesungen mit $\pm$ 0,03, so daß die Fehlerbreite der Farbbestimmung jedenfalls unter $\pm$ 1% bleibt.

Die maximale Fehlabweichung für den Reversionswert würde somit, da er sich aus der Differenz zweier Bestimmungen errechnet, $\pm 2 \times (1{,}5 + 0{,}6 + 1{,}0) = \pm$ 6,2% betragen. Da mit einer gleichsinnigen maximalen Auswirkung aller 6 Faktoren jedoch nur in den allerseltensten Fällen zu rechnen wäre, wird die durchschnittliche Fehlerbreite wesentlich niedriger, voraussichtlich unter $\pm$ 2% bleiben.

Die tatsächlichen Fehlabweichungen vom Mittelwert betrugen bei 10 Doppelbestimmungen und einer 6fachen Bestimmung der Reversion 5mal $\pm$ 2, 10mal $\pm$ 1, 11mal 0, im Mittel weniger als $\pm$ 1%. Die Reversionswerte wurden stets auf ganze Prozent abgerundet.

Vorläufige Ergebnisse.

Mit der beschriebenen Methode wurde die Reversion der Hämolyse bisher bei 55 blutgesunden Kindern und 6 blutgesunden Erwachsenen bestimmt. Außerdem wurden bisher 46 Befunde an 12 blutkranken Kindern gewonnen, über die im folgenden berichtet werden soll.

Die Höhe der Reversionswerte der 61 Blutgesunden geht aus der folgenden Tabelle hervor:

Reversionsausmaß:	15	16	17	18	18	20	21	22	23	24	25%	Summe
Zahl der Fälle:	2	2	9	6	9	7	12	6	3	3	2	61

Vier Fünftel der Werte liegen somit zwischen 17 und 21%. Viermal wurden niedrigere Werte gefunden, und zwar bei einem 5 Wochen alten gesunden Säugling, einer Dyspepsie, einer Pneumonie, einem malignen Nierentumor. Achtmal lagen die Werte höher: bei einem Neugeborenen, einem frühgeborenen Zwillingspaar, bei 2 Dystrophikern, einem Säugling mit katarrhalischem Infekt, einer Pyelocystitis und einem gesunden Erwachsenen.

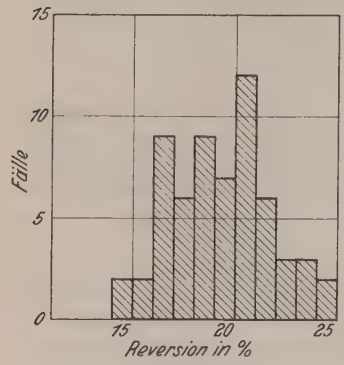


Abb. 1. Normalfälle.

Besondere Schlüsse erlauben wir uns aus diesen geringen Abweichungen, die 15% nach unten und 25% nach oben nicht überschritten, nicht zu ziehen, zumal die gleichen Diagnosen auch unter den weniger streuenden Fällen vorkamen.

Auffallend ist, daß sämtliche Werte beträchtlich höher liegen als *Starlingers* Normalwerte. Wahrscheinlich wird die Ursache in den technischen Differenzen der Methoden zu suchen sein. Es ist wenig wahrscheinlich, daß sich die Reversion im Capillarblut so wesentlich von der im venösen Blut unterscheiden sollte, zumal *Starlinger* keine wesentlichen Unterschiede zwischen venösem und arteriellem Blut gefunden hat.

Wir haben zur Orientierung eine vergleichende Bestimmung von venösem und von Capillarblut, das innerhalb von 10 Minuten vom gleichen Patient abgenommen war, mit der Mikromethode vorgenommen und folgende Werte erhalten: Im Capillarblut (Doppelbestimmung) 21 bzw. 23%, im venösen Blut 24%. Der Reversionswert war somit im venösen Blut eher höher als im Capillarblut; jedoch liegen die Differenzen innerhalb der Fehlerbreite der Methode.

Die Altersverteilung ergibt sich aus der folgenden Tabelle:

	Zahl	Einzelwerte	Mittel	
Frühgeburten i. 1. Lebensmon.	5	18, 21, 21, 24, 25	21,8	21,3
Ausgetragene Säuglinge im 1. Lebensmonat	5	18, 20, 21, 22, 23	20,8	
Säuglinge im 2. u. 3. Monat	10	15, 16, 3 × 17, 3 × 19, 20, 21	18,0	
4. bis 6. Monat	6	17, 20, 3 × 21, 23	20,5	
7. „ 12. „	9	15, 17, 19, 19, 21, 21, 22, 22, 24	20,0	
Kleinkinder im 2. bis 5. Lebensjahr	9	16, 17, 18, 18, 19, 19, 20, 20, 21	18,7	
Kinder im 6. bis 9. Lebensjahr	4	17, 18, 20, 22	19,0	
10. bis 14. Lebensjahr	7	17, 17, 18, 21, 21, 23, 24	20,1	
Erwachsene (25—30 Jahre)	6	19, 19, 20, 22, 22, 25	20,9	

Die Durchschnittszahlen der einzelnen Altersgruppen ergeben somit den höchsten Wert bei Frühgeburten im 1. Lebensmonat mit 21,8%,

den niedrigsten Wert bei Säuglingen im 2. und 3. Lebensmonat mit 18,0%. Auch bei ausgetragenen Säuglingen im 1. Lebensmonat lag der Durchschnitt höher als im übrigen Kindesalter (mit 20,8). Es ist somit ein Absinken der Reversion im Laufe des 1. Lebensmonats festzustellen.

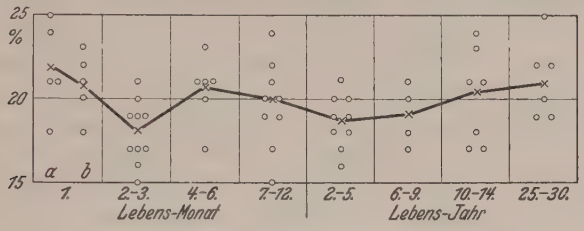


Abb. 2. Altersverteilung.

Wir fanden das gleiche auch bei fortlaufenden Bestimmungen an einem Neugeborenen:

Alter	2	9	13	26 Tage
Reversion . .	23	22	18	20%

Es ist schon mehrfach die Vermutung ausgesprochen worden (*Starlinger*, *Büchner*), daß die Reversion im intrauterinen Leben und bei Frühgeburten Unterschiede gegenüber dem extrauterinen Leben aufweisen könnte. Auch die typische, von *O. Bischoff* beschriebene Veränderung der Hämoglobinresistent nach dem Übergang ins extrauterine Leben ließe solche Unterschiede vermuten.

Es wäre jedoch auch an einen Einfluß des Icterus neonatorum zu denken; hierfür gibt unser Material allerdings keinen Anhaltspunkt. Die Aufteilung nach diesem Gesichtspunkte ergab die folgende Gruppierung:

Mit Ikterus	18, 21, 22, 23	Mitte: 21,0
Ohne Ikterus . . .	18, 20, 21, 21, 24, 25	„ 21,5

Auch weichen weniger die Werte der Neugeborenen nach oben als vielmehr die der Säuglinge im 2. und 3. Lebensmonat nach unten ab, wenn wir die übrigen Durchschnittszahlen betrachten. Hierbei wäre daran zu denken, daß in diesem Lebensalter physiologischerweise eine Abnahme des Hämoglobingehaltes im roten Blutbild einzutreten pflegt, die bei Frühgeburten in der Regel zu ausgesprochener Anämie führt. Dies könnte gut mit der Feststellung *Starlingers* in Übereinstimmung gebracht werden, daß die Reversion mit der Regenerationsfähigkeit des roten Blutes parallel geht.

Ein zweites, weniger ausgeprägtes Minimum des Reversionsdurchschnittes finden wir in der Gruppe der Kleinkinder. Wir möchten jedoch den geringen, von uns gefundenen Differenzen, da sie nicht bei allen Einzelwerten, sondern nur in den Durchschnittswerten zutage treten, keine allzu große Bedeutung beimessen.

Bei den Blutkranken handelte es sich 7mal um sekundäre Anämie nach Rachitis, Dystrophie oder schweren Infekten, 2mal um lymphatische Subleukämie, 2mal um echte Hämophilie, 1mal um eine Purpura thrombopenica (*Werlhof*) bei Lues congenita:

4 Kinder mit leichter sekundärer Anämie (Hb. zwischen 50 und 60%) revertierten bei insgesamt 8 Bestimmungen normal (17, 17, 18, 18, 19, 20, 20, 21), während sich der Hämoglobinwert unter Gaben von Ferrum reductum langsam hob.

3 Säuglinge mit mittelschwerer sekundärer Anämie (anfänglichen Hämoglobinwerten von 40—50%), die unter Behandlung mit Eisen und Leberpräparaten in 1—2 Monaten ausheilte, revertierten hochnormal bis erhöht. Im einzelnen betrugen die in wöchentlichen Abständen gewonnenen Reversionswerte:

1. 28 — 23 — 22 — 20 — 23 — 23 — 24.
2. 24 — 25 — 31 — 25 — 25.
3. 27 — 28 — 22 — 26 — 23 — 23.

Ein 2jähriger Patient mit zufällig entdecktem lymphatisch-subleukämischen Blutbild, der wegen eines Darmkatarrhs in die Klinik kam, revertierte bei einem Hämoglobingehalt von 80% normal (19%). Ein $13^1/_2$jähriges Mädchen mit ausgeprägter lymphatischer Subleukämie und schwerer Anämie (Hb. nahm in der Folge weiter von 40 auf 30% ab) revertierte ebenfalls normal (20%).

Drei extrem ausgeblutete Patienten, ein Werlhof bei einem kongenital luischen Kinde und 2 Bluter, deren Hämoglobin sich nach Behebung der Blutungen, bei den beiden Blutern nach Bluttransfusion, schnell regenerierte, hatten hochnormale bis stark erhöhte Reversionswerte, die nach beendeter Regeneration absanken. Wir stellen von diesen letzten 3 Fällen die Reversionswerte, die ebenfalls in etwa wöchentlichen Abständen gewonnen wurden, den zugehörigen Hämoglobinwerten gegenüber:

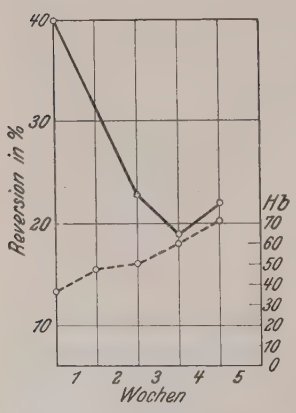


Abb. 3. Purpura thrombopen., Lues, $5^1/_2$ Jahre.

1. Purpura thrombopen., Lues, $5^1/_2$ Jahre:
   Hb.: 38 — 48 — 50 — 60 — 71.
   Rev.: 40 — 23 — 19 — 22.
2. Hämophilie, 7 Jahre:
   Hb.: 14 — 34 — 45 — 30 — 25 — 39 — 54 — 59 — 67 — 74.
   Rev.: — 27 — 27 — 31 — 27 — 28 — 29 — 23 — 19.
3. Hämophilie, $5^1/_2$ Jahre:
   Hb.: 10 — 29 — 44 — 57 — 60.
   Rev.: 24 — 27 — 23 — 24 — 23.

Diese Befunde an blutkranken Kindern stimmen somit insofern mit den Ergebnissen *Starlingers* gut überein, als auch hier ein An-

steigen der Reversion bei erhöhter Regeneration des roten Blutes festgestellt werden kann. Vielleicht sind unsere Ausschläge als größer zu bezeichnen, da Erhöhungen über 30 bis zu 40%, die wir auch bei Regeneration nach schweren Blutverlusten sahen, von *Starlinger* nur bei perniziöser Anämie beobachtet wurden. Die Ursache dafür muß zunächst in der Tatsache gesucht werden, daß auch die Normalwerte bei der Mikromethode ein höheres Niveau aufwiesen und infolgedessen größere Ausschläge durchaus erwartet werden dürfen. Sie kann jedoch auch wenigstens zum Teil mit der erhöhten Reaktionsfähigkeit des jugendlichen Organismus in Beziehung gebracht werden.

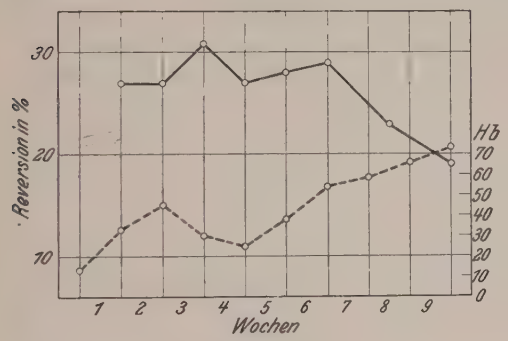


Abb. 4. Hämophilie, 7 Jahre.

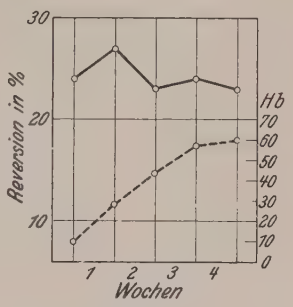


Abb. 5. Hämophilie, $5^1/_2$ Jahre.

Zusammenfassung.

1. Es wird eine Mikromethode zur Bestimmung der Reversion der Hämolyse im Capillarblut beschrieben.

2. Die Methode wurde zur Bestimmung der Reversion bei 55 blutgesunden Kindern, 6 gesunden Erwachsenen und 12 blutkranken Kindern verwandt.

3. Sie ergab bei blutgesunden Kindern und Erwachsenen Werte zwischen 15 und 25%. $^4/_5$ der Werte lagen zwischen 17 und 21%, der Durchschnitt betrug 19,8.

4. Die Altersverteilung weist in den Durchschnittszahlen ein Maximum der Reversion in den ersten Lebenswochen auf, das zu einem Minimum im 2. und 3. Lebensmonat absinkt. Dies kann mit Vorsicht als ein Ausdruck verringerter Blutbildungsfähigkeit gegen Ende des ersten Lebensquartals aufgefaßt werden. Das Material ist jedoch noch zu klein und die Ausschläge zu gering, um weitgehende Schlüsse zu erlauben.

5. Bei sekundären Anämien verschiedener Genese wurde in Übereinstimmung mit *Starlingers* Befunden eine der Intensität der Regenera-

tion des roten Blutes parallelgehende Erhöhung der Reversion gefunden, die zum Teil nach beendeter Regeneration zur Norm absank.

6. Die Ausschläge sind bei der angewandten Mikromethode größer, als sie von *Starlinger* beschrieben wurden; dieser Umstand wird zum Teil auf die wesentlich höhere Lage der Normalwerte bei der Mikromethode, zum Teil auf die größere Reaktionsfähigkeit im Kindesalter zurückgeführt.

Literaturverzeichnis.

Starlinger, W., Z. exper. Med. **47** (1925); **51** (1926); **71** (1930) — Klin. Wschr. **1931**, 1391. — *Bischoff, O.*, Z. exper. Med. **48**. — *Büchner, F.*, Diskussionsbemerkung zu dem Vortrag von Starlinger in der Med. Ges. in Freiburg i. Br., am 10. II. 1931. Ref. Klin. Wschr. **1931**, 859.

Königsberg i. Pr., Univ.-Kinderklinik.

(Aus der Kinderklinik der Mandschurischen Medizinischen Hochschule zu Mukden.)

Über die Krankheitsstadien des Keuchhustens vom hämatologischen Standpunkt und über das Wesen des sog. Keuchhustenrezidivs.

Von

Prof. **Itsuyoshi Inaba.**

Mit 6 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 27. September 1933.*)

Was Leukocytose mit relativer Lymphocytose beim Keuchhusten anbetrifft, so ist dieser Zusammenhang heutzutage über allen Zweifel erhaben; auch ist dazu ein Parallelismus des Krankheitsverlaufes des Keuchhustens mit der Lymphocytenzahl von beinahe allen Seiten anerkannt worden in dem Sinne, daß sich der Grad der Lymphocytose bis zur Acme der Krankheit auf Kosten der polynucleären weißen Zellen allmählich steigert und darauf mit der Verminderung der Krankheitssymptome nach und nach sinkt. Merkwürdigerweise ist aber bei dieser Tatsache die Frage, ob sie toxischen, posttoxischen oder myogenen Ursprungs ist, von verschiedenen Seiten nicht einheitlich beantwortet worden.

Nach der Behauptung von *R. Hess*[1] soll die Lymphocytose dadurch entstehen, daß Lymphocyten aus den zentralen Anhäufungsstellen (Milz usw.) durch die Zusammenziehungen des Zwerchfells und der Bauchmuskeln bei Hustenanfällen herausgepreßt werden. Bei Durchsicht der Tabellen in seiner Mitteilung findet man aber, daß die Lymphocytenzahl während der Anfälle und gleich darauf nicht immer größer als in den Zwischenzeiten, sondern in nicht wenigen Fällen vielmehr kleiner ist. Vor einigen Jahren hat *Fukushima*[2] gefunden, daß der Bordet-Gengou-Bacillus im Verhältnis zu anderen Bakterien bedeutend mehr Fett und Lipoid enthält, und der Verf. hat gleichzeitig bestätigt, daß die Lymphocytose durch intravenöse Einführung derselben an Kaninchen hervorgebracht wird. *Sauer* und *Hambrecht*[3] konstatierten neulich Hyperlymphocytose an Affen bei Keuchhustenfällen, welche durch die Übertragung mit B-G-Bacillen verursacht waren. Vor kurzem haben wir uns auch an Affen und Hunden mit diesem Thema beschäftigt und konnten das Ergebnis der amerikanischen Forscher vollkommen bestätigen, worüber wir bald Näheres mitteilen werden.

Aus den oben genannten zwei Forschungsergebnissen erhellt, daß die Keuchhustenlymphocytose ein Ausdruck der biologischen Reaktion des Organismus gegen eine Infektion mit B G-Bacillen ist, wenn auch

nicht von der Hand zu weisen ist, daß eine mechanische Ursache der Hustenanfälle manchmal einen gewissen Anteil an der Lymphocytose haben mag. Namentlich wenn man eine Lymphocytenzählung an ein und demselben Patienten den ganzen Krankheitsverlauf hindurch möglichst häufig hintereinander ausführt, sieht man, mit welch starrer Gesetzmäßigkeit der Krankheitsverlauf mit den Schwankungen der absoluten Lymphocytenzahl in synchronem Parallelismus steht, daß er aber mit der gesamten Leukocytenzahl nicht immer Schritt hält, vorausgesetzt, daß weder eine Komplikation noch eine spezifische Behandlung den Krankheitsverlauf in Unordnung bringen.

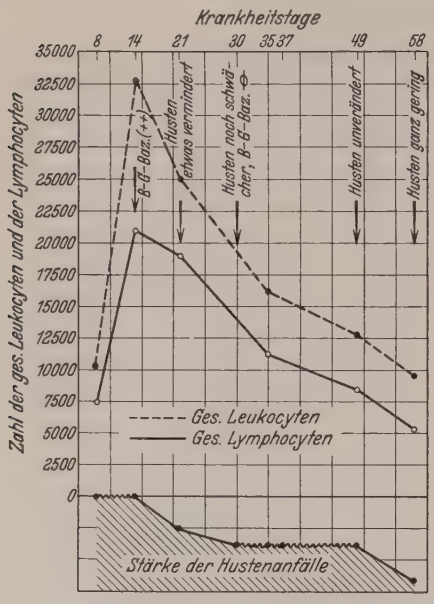


Abb. 1. Fall 1. Y. N., 4 Monate.

Wir besitzen bisher schon zahlreiche Mitteilungen über den Blutbefund beim Keuchhusten. Es handelt sich aber dabei meistens um nur ein- bis zweimalige Leukocytenzählungen an ein und demselben Kinde. Da das prozentuelle Verhältnis der einzelnen Leukocytenarten schon physiologisch je nach dem Lebensalter und dem Individuum großen Schwankungen unterliegt, werden aber bloß mehrmals wiederholte Zählungen an einem Kinde den Zusammenhang des Krankheitsverlaufs mit der Lymphocytenzahl klarmachen. Auch noch aus einem anderen Grunde ist die innige Beziehung zwischen beiden bisher wenig betont worden. Die meisten Forscher haben nämlich versäumt, ihre Aufmerksamkeit auf die absolute Zahl der Lymphocyten zu lenken, indem sie, trotz ihrer Kenntnis einer relativen Lymphocytose bei dieser Krankheit, immer noch an der Gesamtzahl der Leukocyten festhielten. Öfters wiederholte Zählungen der Leukocyten an ein und demselben Kinde in mehreren Fällen führten tatsächlich dazu, einen Zusammenhang der absoluten Lymphocytenzahl mit dem Krankheitsverlauf herauszufinden. Das kommt besonders deutlich zum Ausdruck, wenn man die absoluten Werte der Lymphocyten in einer Kurve darstellt (Kurven unserer Fälle 1, Y. N., 4, U. T. und 6, M. T.), während in der Zahl der gesamten Leukocyten und in den Prozentzahlen dieses Verhalten weniger deutlich ist. Wir finden darin, daß die Werte der

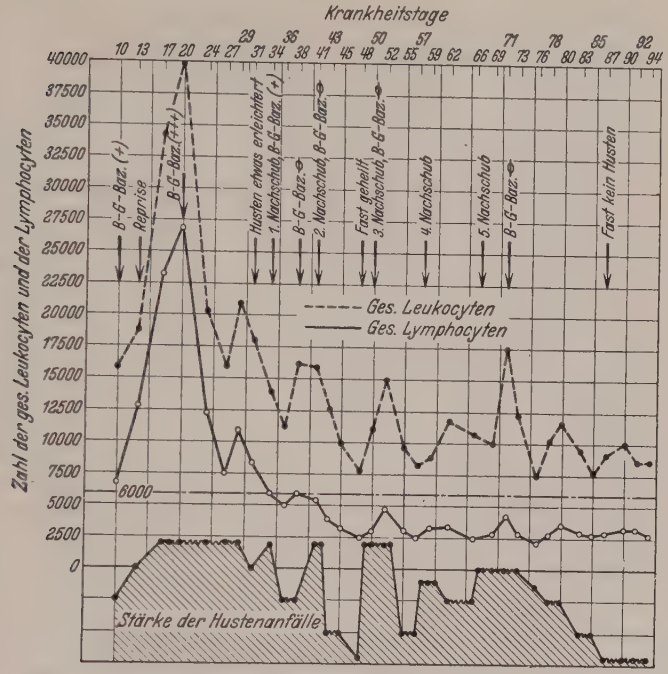


Abb. 2. Fall 2. S. N., $5^1/_4$ Jahre.

gesamten Leukocyten und der Lymphocyten nicht immer Hand in Hand gehen, und daß die ersteren den Hustenanfällen, die letzteren dem echten Verlauf des Keuchhustens am treuesten zu folgen pflegt.

So ist eine Hyperlymphocytose ein Symptom, welches den Krankheitsverlauf des Keuchhustens am klarsten zeigt und auch am einfachsten darstellbar ist. Die überall gebräuchliche Einteilung der Krankheitsstadien des Keuchhustens in ein Stadium catarrhale, convulsivum und decrementi, welche auf der Stärke und der Häufigkeit der Hustenanfälle beruhen, reicht ja in der alltäglichen Klinik aus, um unsere praktischen Forderungen zu

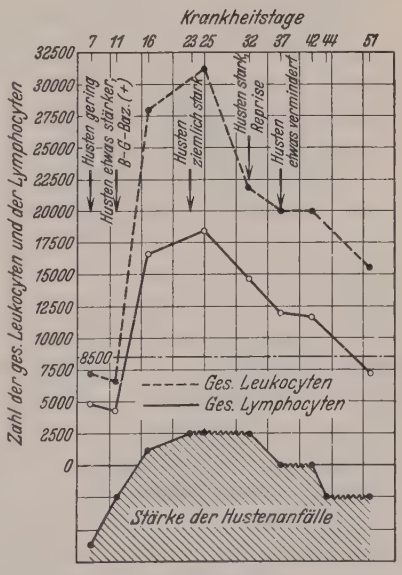


Abb. 3. Fall 3. G. M., 1 Jahr 2 Monate.

erfüllen. Sie hat aber weder eine wissenschaftliche Grundlage noch ist sie immer zuverlässig, weil die Hustenanfälle nicht nur von der toxischen Wirkung des Bordet-Gengou-Bacillus selbst hervorgerufen, sondern auch von verschiedenen, nicht spezifisch-pathologischen Faktoren unterstützt werden. Die hierfür in Betracht kommenden Momente sind Lebensalter, Konstitution, Lebensverhältnisse, psychischer Einfluß, Jahreszeit, Witterung, Genius epidemicus und besonders Komplikationen seitens der Respirationsorgane. Im Falle, wo sich eine capilläre Bronchitis oder eine katarrhalische Pneumonie zum Keuchhusten gesellt, pflegt ein hartnäckiger, aber sonst gewöhnlicher Husten eine Zeitlang einen eigentümlichen Krampfhusten zu vertreten, während der letztere mit einer Erleichterung der Komplikationen wieder zum Vorschein zu kommen anfängt. Bei diesem Umstande fällt es uns schwer, die Diagnose des Keuchhustens selbst, und zwar der Krankheitsstadien desselben, zu stellen, wozu aber häufig eine Blutuntersuchung viel beitragen soll, soweit der betreffende Fall sich noch nicht im Stadium decrementi befindet.

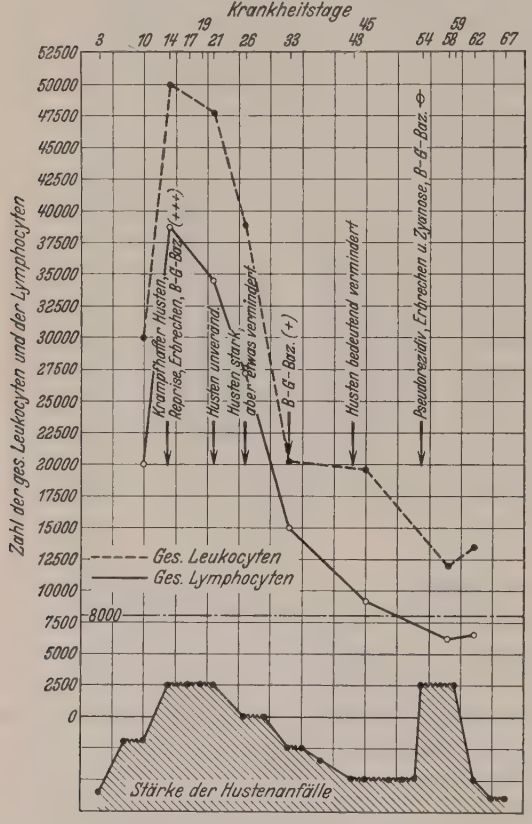


Abb. 4. Fall 4. U. T., 3 Jahre.

Für eine Festsetzung der Krankheitsstadien genügt meistens eine einmalige Untersuchung; manchmal sind aber zweimalige mit einem Intervalle von einigen Tagen notwendig, um von einem Verlauf der Lymphocytenkurve des betreffenden Falles unterrichtet zu werden. Im folgenden werden einige Beispiele den diagnostischen Wert der absoluten Lymphocytenzahl erklären.

Fall 2, S. N., weist schon am 24. Krankheitstage, trotz Fortbestandes des noch sehr starken Krampfhustens, auf einen Eintritt in ein abfallendes Stadium durch seine bedeutende Erniedrigung der Lymphocytose hin; *Fall 3*, J. M., am 32. Krankheitstage ebenfalls.

So ergibt sich aus den obenstehenden Erörterungen, daß eine Feststellung der absoluten Lymphocytenzahl für eine Erkennung der Krankheitsstadien des betreffenden Falles sehr wertvoll ist; sie muß vor allem in bezug auf eine Erkennung eines Pseudorezidivs des Keuchhustens hochgeschätzt werden. Es kommt häufig vor, daß der an Frequenz und Heftigkeit ziemlich gemilderte oder schon ganz abgeklungene Husten am Ende des krampfhaften Stadiums oder im abfallenden Stadium bzw. sogar in der Rekonvaleszenz von neuem wieder stärker wird bzw. neu beginnt und sogar in schwere Paroxysmen mit einer deutlichen Reprise ausarten kann. Das wiederholt sich manchmal an ein und demselben Kinde, so daß die Rekonvaleszenz dadurch mehrmals unterbrochen wird. Das kann wohl ein Rezidiv von Hustenanfällen genannt werden, aber nicht von Keuchhusten selbst. Bei diesem Wiederaufflammen der Hustenanfälle ist der B-G-Bacillus im Sputum gewöhnlich sehr spärlich oder gar nicht zu treffen; eine Komplementbindungsreaktion des Krankenserums durch den

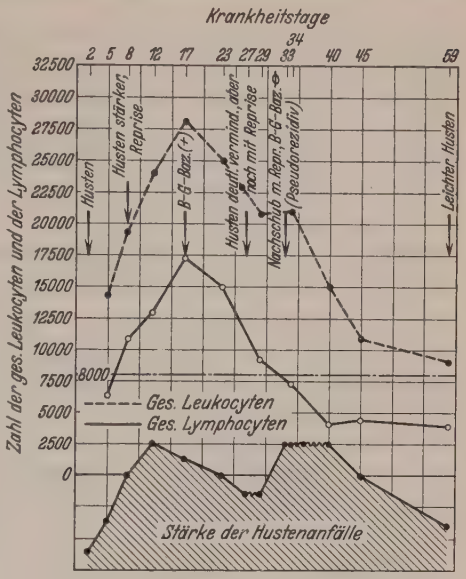


Abb. 5. Fall 5. N. T., 2 Jahre 5 Monate.

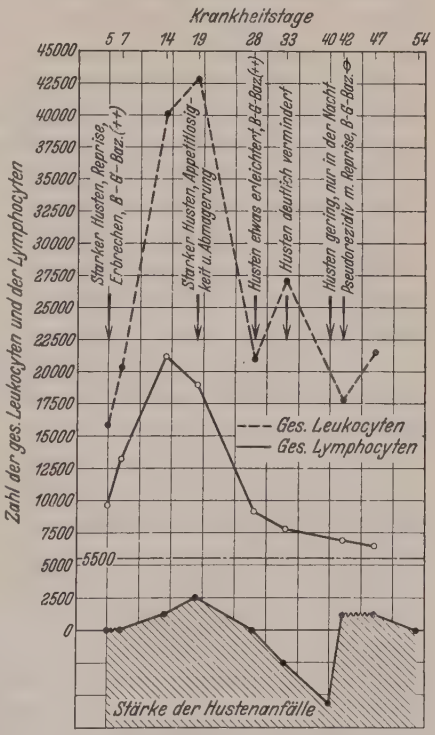


Abb. 6. Fall 6. M. T., 6 Jahre 5 Monate.

B-G-Bacillus fällt nach einigen Forschern jenseits der 5. Krankheitswoche in fast allen Fällen positiv aus, was wohl auf das Auftreten des spezifischen Antikörpers im Serum zurückzuführen ist. Die Zahl der gesamten Leukocyten schnellt bei solcher Hustenwiederkehr manchmal wieder hinauf, was für irgendeine Infektion der Respirationsorgane spricht; bleibt die Zahl der Lymphocyten aber unverändert oder ist sie nur sehr wenig vermehrt oder sogar vermindert, so ist das ein Hinweis darauf, daß die Hustenanfälle mit einem echten Keuchhusten nichts zu tun haben. Einige Beispiele sollen zur Erläuterung der eben genannten Verhältnisse dienen.

Fall 4, U. T. und *Fall 5*, N. T., zeigen trotz eines neuerlichen Auftretens von Hustenanfällen am 54. bzw. 33. Krankheitstage eine fortschreitende Verminderung der gesamten Leukocyten sowie der Lymphocyten. *Fall 2*, S. N., ist bei jeder Wiederholung von 5maligen Nachschüben niemals von Lymphocytose begleitet, während die gesamten Leukocyten ab und zu in der Zahl schwanken. Beim *Fall 6*, M. T., kann man eine Neigung zur Lymphocytenverminderung mit Leukocytose beim Pseudorezidiv in der 7. Krankheitswoche ermitteln.

Aus den eben erwähnten Gründen geht hervor, daß ein Rezidiv des Keuchhustens im eigentlichen Sinne des Wortes nicht besteht, und daß ein häufig aufs neue vorkommendes Aufflackern der Hustenanfälle nichts anderes als ein Pseudorezidiv derselben ist. Doch ist auch der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, daß eine durch Bordet-Gengou-Toxin einmal hervorgebrachte erhöhte Reizbarkeit des Nervensystems und der Respirationsschleimhaut lange fortbestehen kann, sogar in einem vorgeschrittenen Stadium des Keuchhustens, wo der B-G-Bacillus aus den Respirationsorganen verschwindet. Bei diesem Zustande kann irgendeine nichtspezifische Infektion für die Wiederkehr der Hustenanfälle eine große Rolle spielen. Bei Fall 2, S. N., wiederholten sich z. B. die Pseudorezidive mehrmals bis zum 80. Krankheitstage. Es ist in diesem Falle auf Grund des negativen Ausfalles des Bacillus im Sputum und das Fehlen der Lymphocytose sehr plausibel, anzunehmen, daß die Exacerbationen der Hustenanfälle mit dem Keuchhusten selbst nicht in unmittelbarer Beziehung stehen.

Die Idee, den Schwerpunkt zur Erklärung der Exacerbationen auf eine gesteigerte Reizbarkeit des in Betracht kommenden Gewebes zu legen, ist nicht neu. *Lesage*[4] betrachtet einen ungewöhnlich langen, manchmal selbst über ein halbes Jahr hindurch bestehenden Keuchhusten, der besonders bei Neuropathen vorkommt, als keinen echten Keuchhusten und will ihn Keuchhusten-Tic nennen. Nach *Fr. Hamburger*[5] soll sich der Keuchhusten in ein organisches und ein neurotisches Stadium einteilen lassen, welch letzteres nicht mehr infektiös ist. Der Versuch von *Ibrahim*, diese Erscheinung mit pathologischen Bedingungsreflexen zu erklären, ist auch in einem ähnlichen Gedanken be-

gründet. Die Annahme der oben zitierten Autoren hat aber keinen wissenschaftlichen Stützpunkt. *O. Göttche*[6] scheint der Meinung zu sein, daß die Ursache der sog. Rezidive in den anatomischen Veränderungen zu suchen ist, die am Röntgenbilde im oft verlängerten Stadium decrementi noch gut konstatierbar sind und sich langsam lösen. *Reyher*[7] hat sich auch früher mit diesem Problem beschäftigt und sich für ein echtes Rezidiv entschieden.

Seit der Mitteilung von *Bordet-Gengou* wissen wir, daß ihre Stäbchen im Sputum im katarrhalischen Stadium und in den ersten Wochen des konvulsivischen Stadiums in großer Menge zu finden sind, während sie später nur schwer nachgewiesen werden können. Nach *Reyher* sollen sie später nur deshalb schwerer zu isolieren sein, weil sie zu dieser Zeit nicht mehr im expektorierten Schleim frei liegend angetroffen werden, sondern sich in mehr oder weniger tiefreichenden Schichten des Gewebes festgesetzt haben. Seine Ansicht ist begründet auf dem mikroskopischen Sputumbild des konvulsivischen Stadiums, welches durch das Vorhandensein einer sehr großen Menge von Plattenepithelien charakterisiert wird, die größtenteils oder völlig mit kleinen Polbakterien vollgepfropft sind. Er erblickt eine weitere Stütze für diese Annahme auch in den histologischen Befunden, wonach in Schnittpräparaten des Larynx an der Rima glottidis posterior mitten in dem dort vorhandenen Plattenepithel einige der Plattenzellen mit kleinen, bipolaren Stäbchen angefüllt gesehen wurden. Er geht noch weiter. Die Erklärung über das Auftreten von sog. Rezidiven nach wochen- oder monatelangem Aufhören der Anfälle würde sich nach seiner Vermutung in dem Zurückbleiben einiger abgeschwächter Mikroben an bestimmten Stellen im Gewebe darbieten, die unter dem Einfluß das Kind schädigender Momente (Erkältung) wieder mobil geworden sind.

Wir konnten indessen sowohl im Sputum als auch in histologischen Präparaten einen solchen Befund nicht bestätigen, der, wie *Reyher* darlegt, in späteren Stadien zu finden ist. Wie eben angegeben, ist es uns auch bei sog. Rezidivfällen niemals gelungen, eine Vermehrung der Bacillen im Sputum nachzuweisen. Es sei ferner erwähnt, daß seine Folgerung, aus dem Nachweis der mit den Bacillen angefüllten Plattenepithelien auf eine schwierige Isolierbarkeit der Bacillen und auf ein Erhaltenbleiben derselben in tieferen Schichten des Gewebes zu schließen, schwer zu verstehen ist, und daß es sich bei dem Bacillus, den er damals sowohl im Sputum als auch in histologischen Präparaten gefunden haben will, nicht um den B-G-Bacillis, sondern um den Czaplewski-Bacillus handelte.

Seit einigen Jahren beschäftigt sich *S. Inamori* in unserer Klinik mit Forschungen über das Verhalten des B-G-Bacillus in den Respirationsorganen beim Keuchhusten. Nach seiner noch nicht veröffent-

lichten Arbeit ist der Grund der schwierigen Nachweisbarkeit des Bacillus im Sputum in späteren Stadien hauptsächlich darin zu finden, daß die Bacillen meistens nicht mehr in oberflächlichen Teilen der Respirationsorgane, besonders der Trachea, zu treffen sind, und daß die am Leben gebliebenen Bacillen in tieferen Schichten derselben, vor allem in peribronchialen und interstitiellen Geweben der Lungen, eingenistet sind. Er hat das Zurückbleiben der Bacillen im Interstitium bis zum Ende der 7. Woche des Keuchhustens bei einigen mit Pneumonie komplizierten Leichen nachgewiesen, was *Reyhers* Vermutung eine wissenschaftliche Grundlage verschafft. Dennoch muß zu gleicher Zeit betont werden, daß bei diesen in tieferen Schichten vorhandenen Bacillen nach dem histologischen Befund kein Zeichen von Vermehrung besteht, und daß sie in keiner unmittelbaren Beziehung mit einem Schleimhautkatarrh stehen, sondern nur auf eine Unterstützung des Fortbestehens der interstitiellen Entzündung wirken. Weiter bedarf die Frage noch einer Lösung, ob das Leben der Bacillen im Gewebe solange, z. B. über ein halbes Jahr, bei unkomplizierten Keuchhustenfällen zu erwarten ist, wie es häufig bei einer Wiederholung der Hustenanfälle der Fall ist. Aus den oben gegebenen Gründen und dem Fehlen der Lymphocytose bei sog. Rezidiven versteht es sich von selbst, daß *Reyhers* Hypothese einer Aufflackerung der Hustenanfälle durch eine Mobilisierung der Bacillen nicht aufrechterhalten werden kann.

Pospischill[8] erklärt diese Erscheinung auch durch eine Fortdauer des Keuchhustens, indem er angibt, daß die Krankheit sich sehr oft über die ganze Kindheit erstreckt und vielmehr als eine chronische Erkrankung anzusehen ist. Soweit ich aber seine Auffassung über den Krankheitsbegriff des Keuchhustens verstehe, handelt es sich jedoch hauptsächlich um eine Nachkrankheit des Keuchhustens, nämlich entweder um Peribronchitis oder chronische interstitielle Pneumonie oder Bronchiektasie, die wir sowohl an Keuchhustenleichen als auch bei Tierexperimenten mit dem B-G-Bacillus nachweisen können, wie *Hayakawa*[9] in unserer Klinik früher gezeigt hat. Es sind chronische Erkrankungen, die aber zu ihrer Entstehung keines spezifischen Erregers bedürfen und durch verschiedenartigste Infektionen im Laufe der Jahre, solange wie sie bestehen, immer wieder zu Hustenanfällen angeregt werden. Eigentümlich für den Krampfhusten ist, daß das Zurückbleiben der gesteigerten Erregbarkeit der dabei in Betracht kommenden Gewebe die Hauptrolle spielt. Jedenfalls ist echter Keuchhusten selbst schon lange vorher geheilt, oder er befindet sich im abfallenden Stadium und ist demnach weit entfernt von einer Aktivität des B-G-Bacillus.

Wenn dem so ist, wird die Fragestellung des Wesens der Hustenanfälle die Beschaffenheit derselben nicht viel aufklären, besonders bei

Fällen, mit deren Krankheitsverlauf man nicht vertraut ist; aber häufig ist eine Lymphocytenzählung dazu brauchbar, während von einer Sputumuntersuchung auf B-G-Bacillen in vorgeschrittenen Stadien oft wegen negativen Ausfalles nicht viel zu erwarten ist.

Nebenbei soll noch einmal ein Wort über die Herkunft der Lymphocytose beim Keuchhusten gesagt werden. Die schon oben von uns ausgesprochene Behauptung, daß sie weniger eine Folge des Hustens selbst sein dürfte, wird mit dem Ausbleiben derselben bei sog. Rezidiven trotz ebenso starker Hustenanfälle wie beim krampfhaften Stadium unterstützt.

Die oben angeführten Erläuterungen genügen als Hinweis darauf, daß wir zur Bestätigung der Krankheitsstadien des Keuchhustens, wenigstens in seinem etwas komplizierten Verlauf, mehr von der Lymphocytenzählung als von der Hustenstärke Gebrauch machen können. Diese Festsetzung ist für eine Prognosestellung, eine Prophylaxis und eine Behandlung der Krankheit von großer Bedeutung.

In bezug auf die Prophylaxis soll das Verschwinden der Lymphocytose nach *Ziegler*[10] den Übergang vom infektiös-toxischen Stadium in das psychogen-neurotische anzeigen. Nach den Untersuchungsergebnissen von einigen Forschern und von mir ist der Nachweis des B-G-Bacillus im Sputum nach den ersten 4, höchstens 5 Krankheitswochen sehr schwer möglich, was mit dem Sektionsbefund von *S. Inamori* übereinstimmt, der den Bacillus in der 5. Woche im Lumen der Bronchien kaum auffinden konnte. Andererseits wurde gefunden, daß ein Aufhören der Lymphocytose in 16 unter unseren ziemlich genau verfolgten 18 Fällen, d. h. in 89%, auf Tage bis zum Ende der 5. Krankheitswoche, und zwar in 13 Fällen davon, d. h. 72%, auf Tage vom Anfang der 4. Woche bis zum Ende der 5. Woche, fällt.

Daraus kann man schließen, daß der Keuchhusten so lange infektiös bleibt, wie die Hyperlymphocytose vorhanden ist, und dazu kann man noch mit größter Wahrscheinlichkeit der Annahme zustimmen, daß das Fehlen derselben, mit Ausnahme vom Stadium catarrhale, wenn wenigstens zweimal untersucht, praktisch eine Infektiosität ausschließt. Das Eintreten in das Stadium decrementi in der Einteilung nach dem hämatologischen Gesichtspunkt sichert aber nicht immer, daß der Patient ganz außer Infektionsgefahr ist, wenngleich schwach, weil dieses Stadium in 32 unter unseren verfolgten 40 Fällen, d. h. in 80%, vom Anfang der 2. Woche bis zum Ende der 4. Woche aufzutreten beginnt.

So wertvoll die Lymphocytenzählungen beim Keuchhusten sind, so unentbehrlich ist eine Festsetzung der für die Diagnose der Krankheit notwendigen Grundziffern der Lymphocyten, wofür auf meine nächste Mitteilung verwiesen wird.

Zusammenfassung.

Kurz zusammengefaßt läßt sich folgendes sagen:

1. Die Keuchhustenhyperlymphocytose ist ein Ausdruck der biologischen Reaktion des Organismus gegen die Infektion mit B-G-Bacillen.

2. Die Schwankungen der absoluten Lymphocytenzahl im Verlauf des Keuchhustens ohne Komplikation stehen mit denen der Hustenanfälle in regelmäßigem Parallelismus.

3. Die Lymphocytenzählung ist nicht nur für die Diagnose des Keuchhustens, sondern auch für eine Erkennung der Krankheitsstadien desselben sehr wertvoll.

4. Ein Rezidiv des Keuchhustens im echten Sinne des Wortes ist nicht nachgewiesen. Meistens handelt es sich nur um ein Rezidiv (wegen einer Vermeidung von Irrtümern besser „Pseudorezidiv" genannt) von Hustenfällen, die durch beliebige nichtspezifische Faktoren hervorgebracht werden.

5. Das Verschwinden der Lymphocytose bei dieser Krankheit mit Ausnahme des Stadium catarrhale, wenn wenigstens zweimal mit einem Intervalle von einigen Tagen Untersuchungen vorgenommen werden, läßt praktisch eine Infektiosität ausschließen.

Literaturverzeichnis.

[1] *Hess, R.*, Z. Kinderheilk. **27** (1921). — [2] *Fukushima, M.*, Orient. J. Dis. Infants **3**, 10, 14 u. 43 (1928). — [3] *Sauer, L. W.*, u. *L. Hambrecht*, Amer. J. Dis. Childr. **41** (1931). — [4] *Lesage*, Gaz. Hôp. **84** (1911). — [5] *Hamburger, Fr.*, Wien. klin. Wschr. **1913**, 281. — [6] *Göttche, O.*, Mschr. Kinderheilk. **44**, 457 (1929). — [7] *Reyher, P.*, Jb. Kinderheilk. **58** (1903) u. **63** (1906); Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von Fr. Kraus u. Th. Brugsch **2**, Keuchhusten 443 bis 444 (1914). — [8] *Pospischill, D.*, Über Klinik und Epidemiologie der Pertussis. Berlin: Karger 1921. — [9] *Hayakawa, T.*, Z. Kinderheilk. **47** (1929). — [10] *Ziegler, E.*, Schweiz. med. Wschr. **56** (1926).

Mukden, Kinderklinik der Mandschurischen Medizin-Hochschule.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Jena. — Vorstand: Professor Dr. *Ibrahim*.)

Über Verlaufsarten der extrapulmonalen Primärtuberkulose. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der primären Schleimhauttuberkulose des Mundes.

Von

Professor Dr. med. **J. Duken.**

(*Eingegangen am 7. Oktober 1933.*)

Auf Grund von fortlaufenden klinischen und anatomischen Untersuchungen war es mir in den letzten Jahren möglich, in verschiedenen Arbeiten auf die Bedeutung der Hauttuberkulosen für die Beurteilung des Tuberkuloseablaufes im Kindesalter hinzuweisen. Die Haut des Kindes bietet relativ oft tuberkulöse Metastasierungen. Sie bietet sie um so mehr, je jünger das erkrankte Kind und je ausgedehnter auch der Befund an anderen Organen ist. Je mehr und je sorgfältiger ich die Haut nach spezifischen Veränderungen absuchte, desto mehr scheint sich mir zu bestätigen, daß die Hauterkrankungen, also z. B. Tuberkulide, fehlen, oder mindestens selten werden, wenn die Kinder an den typischen epituberkulösen Infiltraten leiden, die bekanntermaßen eine Sonderstellung unter den Verlaufsarten der Lungenerkrankungen einnehmen. Diese letzteren Fragen sind soeben in einer Arbeit aus unserer Klinik von *Köttgen* erneut zur Diskussion gestellt worden.

Bei einer nicht gerade geringen Zahl von tuberkulösen Hautmetastasierungen läßt sich nachweisen, daß z. B. in den Lungen Streuungen nicht mit unseren röntgenologischen Untersuchungsmethoden auffindbar sind, wenn die Haut uns eindeutig klarlegt, daß eine hämatogene Haftung der Tuberkelbacillen auch in der Lunge, der Milz und der Leber erfolgte. Die richtige Beachtung aller spezifischen Hauterscheinungen ist also von besonderer Bedeutung in diagnostischer, und bei ausreichender Erfahrung auch in prognostischer Beziehung. Unsere Kenntnisse über die hämatogenen Tuberkulosen sind entschieden durch die Beachtung der Manifestationen auf der Haut erweitert worden.

Eine andere, aber gleichfalls nicht unwesentliche Bedeutung kommt der richtigen Beachtung jener Formen der *Primärtuberkulose* zu, bei denen sich der primäre Herd, die primäre Läsion, auf der äußeren Haut oder auf einer sichtbaren Schleimhaut befindet. Der Krankheitsvorgang spielt sich in diesen Fällen unmittelbar vor unseren Augen ab und ermöglicht es, besondere Erscheinungen zu erkennen, die auch in solchen Körperabschnitten vor sich gehen müssen, in denen uns das Krankheitsgeschehen gar nicht oder nur wenig übersehbar bleibt.

Ich konnte im Laufe der letzten Jahre eine Reihe von extrapulmonalen Primärtuberkulosen beobachten, wobei die primäre Läsion an verschiedenen Stellen der äußeren Bedeckung z. B. auf der Gesichtshaut, an der Oberlippe oder auf der Körperhaut lokalisiert war. Wesentlich zahlreicher waren Fälle von primärer Tuberkulose am Zahnfleisch und auf der Schleimhaut von Mund und Rachen. Bei ihnen läßt sich beobachten, daß in der Regel die primäre Läsion, der Primärherd, relativ schnell abheilt. Ein derartiger Primärherd zeigt oft auch dann noch eine gewisse Gutartigkeit, wenn er durch Kontaktwachstum zunächst noch zunimmt. Verschiedene einschlägige Krankheitsfälle habe ich im Verlauf der letzten 10 Jahre in medizinischen Gesellschaften demonstriert. Wenn heute trotzdem eine zusammenfassende Mitteilung erfolgt, so geschieht das, weil die Erfahrungen nicht nur in wissenschaftlicher, sondern auch in praktischer Beziehung einige Bedeutung erlangt haben.

Die bisher eindrucksvollsten Beobachtungen über die Verlaufsformen und Ausbreitungsarten der extrapulmonalen Primärtuberkulose sind der Literatur durch *Kleinschmidt* gegeben worden, dem die Lübecker Säuglinge nach der Calmette-Impfkatastrophe anvertraut worden waren. Freilich lagen bei diesen Kindern ungewöhnliche Verhältnisse vor, die im täglichen Leben sich kaum wiederholen werden, aber diese Tatsache ändert nichts an den grundlegenden Aufklärungen, die die wissenschaftliche Auswertung des Lübecker Krankenmaterials durch *Kleinschmidt*[1] und *Schürmann*[1] brachte, zumal diese endgültig Anschauungen bestätigte, für die *Kleinschmidt* schon früher eingetreten war.

Kleinschmidt hebt in seinem Bericht hervor, daß die orale Tuberkuloseinfektion bisher eine zu geringe Beachtung gefunden habe, weil unter dem Siegeszug der Lehre vom tuberkulösen Primäraffekt und seiner weitaus häufigsten Lokalisation in der Lunge die Halsdrüsentuberkulose immer mehr als sekundär-metastatische Erkrankung aufgefaßt worden ist. „Eindeutige Primäraffekte im Bereich der Mundhöhle sind eben nur in sehr geringer Anzahl beobachtet worden. Jetzt aber sehen wir bei einer ungewollten künstlichen Fütterungsinfektion eine große Zahl von Halsdrüsentuberkulosen, und der pathologische Anatom deckt uns den zugehörigen Primäraffekt im Munde bzw. Nasenrachenraum auf. Es ist sehr beachtenswert, daß klinisch diese Primäraffekte nur höchst selten erkannt wurden und erkannt werden konnten. Eine ganze Reihe von Kindern hatte allerdings eitrigen Schnupfen, manchmal mit Blutbeimengung, auch wurden bei einzelnen Kindern offensichtliche Sekundärgeschwüre an der Mundschleimhaut oder dem Gaumen entdeckt, tiefgehende als Primärulcerationen zu erkennende Veränderungen mit schmierigem Belag auf einer Gaumentonsille ließen sich jedoch nur vereinzelt feststellen. Das krasse Mißverhältnis zwischen

[1] Beitr. Klin. Tbk. **81**, 287 u. 294 (1932).

klinischem und autoptischem Befund in diesem Punkt gibt uns für die Zukunft die Lehre, in Fällen von Halsdrüsentuberkulose, bei denen wir uns einen Primäraffekt nicht zu Gesicht zu bringen vermögen; diesen keineswegs auszuschließen" (*Kleinschmidt*).

Unter den klinischen Erscheinungen der primären Mund- und Rachentuberkulosen waren bei den Lübecker Säuglingen mehr oder weniger ausgedehnte Halsdrüsenschwellungen am aufdringlichsten. *Kleinschmidt* gibt dazu an, daß die erheblichen Rachenveränderungen, die die Sektion aufdeckte, beim älteren Kinde, bei dem der Rachen besser übersehbar ist als beim Säugling, wohl gefunden worden wären. Er verweist aber gleichzeitig auf die vielen gutartigen Erkrankungen, die in Lübeck vorkamen und die entsprechend geringfügige Veränderungen an der Schleimhaut zur Voraussetzung haben. Diese letzteren sind, wie *Kleinschmidt* sagt, den alltäglichen Erkrankungen unter natürlichen Bedingungen ohne weiteres parallel zu setzen.

Wenn ich meine früheren schon mitgeteilten Beobachtungen über die Verlaufsarten der primären Mund- und Rachentuberkulosen mit meinen Erfahrungen aus der letzten Zeit zusammen überblicke, so muß ich den Anschauungen von *Kleinschmidt* vollauf zustimmen. Die primäre Schleimhautläsion zeigt sich tatsächlich nur in einer sehr geringfügigen Veränderung, die der Beobachtung nur dann zugänglich wird, wenn sorgfältig nach ihr gefahndet wird. Ist man aber einmal auf die Erkrankungsform, auf die spezifische Eingangspforte aufmerksam gemacht worden, so ist ihre Erkennung durchaus leicht möglich. Es handelt sich dabei um ein kleines, oft nur wenige Millimeter breites kraterförmiges Geschwür, das einen speckig-schmierigen Belag zeigt. Der Belag haftet fest auf dem Boden und der kraterförmige Rand neigt zu geringen Blutungen. Sind die Randgranulationen etwas stärker hervortretend, so fällt eine eigenartige Brüchigkeit auf, die sich darin zeigt, daß das Gewebe bei leisem Druck z. B. auf dem scharfen Löffel liegt. Bisher ist es mir bei 10 Kindern gelungen, ein derartiges Geschwür aufzufinden. Die Spezifität der Schleimhautläsion wurde dabei sowohl im Tierversuch wie im histologischen Präparat nachgewiesen.

Die Dauer des Bestehens einer derartigen primären Schleimhautläsion scheint mir, wenn Komplikationen, von denen wir noch sprechen müssen, ausbleiben, eine recht kurze zu sein. Die Ausheilung kann, von dem Zeitpunkt der Beobachtungsmöglichkeit ab gerechnet, der sich natürlich nicht mit dem Termin der erfolgten Infektion deckt, bereits in 8 Tagen erfolgen. Nur mit einer Ausnahme war in meinen Fällen die Tuberkulinreaktion sofort stark positiv, woraus schon gefolgert werden darf, daß die Infektion eine Weile zurücklag. Die Erklärung dafür, warum ein derartiges Ulcus gewöhnlich nicht frühzeitig beobachtet wird, liegt darin, daß lokale Beschwerden fehlen.

Das primäre tuberkulöse Schleimhautgeschwür hat ein durchaus typisches Aussehen und es ist auch in der Isoliertheit seines Vorkommens gekennzeichnet, dennoch muß natürlich sorgfältig nach ihm gefahndet werden. Nun liegt der Grund dafür, daß die bisher vorliegenden Beobachtungen so wenig zahlreich sind, nicht nur etwa darin, daß die Art dieses Geschwürs zu wenig bekannt ist, sondern es ergibt sich mindestens wesentlich auch daraus, daß die Suche nach ihm vielfach in einem unrichtigen Zeitpunkt erfolgt. Das Geschwür ist auffindbar, wenn die Drüsen noch nicht lange geschwollen sind. Diese Schwellungen entstehen, das ist wichtig zu wissen, nicht selten recht akut und oft genug mit stärkerem Fieber, so daß an eine tuberkulöse Erkrankung zunächst gar nicht gedacht wird. Diese Tatsache möchte ich gleich an einem Beispiel näher erläutern.

Im April 1933 erkrankte die $8^1/_2$jährige Gisela P. an einer Schwellung der Drüsen am Mundboden nahe am Kieferrand und unterhalb davon. Die Drüsen waren recht schmerzempfindlich. Es trat Fieber auf, das abendlich eine Höhe bis fast 40° erreichte.

Anfang Mai, 14 Tage nach Beginn der Drüsenschwellung wurden rechts unten der 2. Prämolar und der 1. Molar gezogen, weil zwischen beiden eine Eiterung bemerkt worden sei und angenommen wurde, daß die Drüsen von diesen Zähnen her ihre Entzündung erhielten. Die Zahnextraktionswunden heilten in der üblichen Art vorübergehend ab. Das Fieber aber fiel nach diesem Eingriff nicht, auch fingen die Drüsen langsam an zu erweichen, so daß nach weiteren 14 Tagen diese incidiert werden mußten. Zeitweise wurde die Temperatur geringer, dann aber stieg sie wieder an und sie wurde sogar Veranlassung dazu, daß von seiten der behandelnden Ärzte an eine typhöse Erkrankung gedacht wurde.

Anfang Juni wurden Röntgenaufnahmen vom Kiefer gemacht, die jedoch normalen Befund ergaben. Mitte Juni wurden im Drüseneiter, der vorher nicht untersucht war, zahlreiche Tuberkelbacillen nachgewiesen. Die Verhältnisse des Zahnfleisches waren nicht besonders beachtet worden.

Am 20. VI. 1933, also etwa 8 Wochen nach Krankheitsbeginn, sah ich das Kind zum erstenmal. Ich fand die Drüsen ziemlich groß, sie reichten hinter dem Kiefer ein gutes Stück nach aufwärts. Unterhalb des Kiefers war eine Drüsenfistel, aus der sich Eiter in mäßiger Menge entleerte.

Sehr eindrucksvoll war nun der Befund am Zahnfleisch. Das Gebiet der extrahierten Zähne war geschwürig, zeigte starke Granulationen und leicht schmierige Beläge. Die Zahnfleischränder des noch vorhandenen 1. Molaren und des Eckzahnes waren gleichfalls geschwürig, aber hier waren die Beläge stärker als im Gebiet der Granulationen. Tierversuche mit Granulationsgewebe aus verschiedenen Geschwürsgebieten wurden sofort durchgeführt, sie wurden, wie sich später zeigte, eindeutig positiv. Morosche Tuberkulinreaktion stark positiv.

Erst Anfang Juli entschlossen sich die Eltern das Kind zu uns in die Klinik zu geben. Am 6. VII. 1933 führte ich die Drüsenausräumung durch und begann die Art der Behandlung tuberkulöser Drüsen, über die ich bei früherer Gelegenheit schon berichtete und über die ich noch eine Zusammenstellung in der Münch. med. Wschr. bringen werde. Die ausgedehnte Zahnfleischtuberkulose behandelte ich täglich mit Milchsäureätzungen und außerdem mit recht häufigen adstringierenden Pinselungen und erreichte die Abheilung in etwa 6 Wochen.

Ich habe dieses Kind erst ziemlich spät in die Beobachtung bekommen, aber dennoch scheint mir der ganze Krankheitsverlauf aus den nachträglich erhaltenen Angaben durchaus eindeutig übersehbar zu sein. Zwischen den beiden später extrahierten Zähnen war ein Geschwür geringer Art vorhanden, das die Drüsenschwellung veranlaßte. An eine Tuberkulose wurde nicht gedacht, teils wohl wegen des akuten Krankheitsbeginnes, teils aber auch, weil das Kind vorher dauernd tuberkulinnegativ gewesen war.

Während des Bestehens dieses Geschwüres wurden die 2 Zähne gezogen. Die Extraktionswunden schienen zwar bald geheilt zu sein, in Wirklichkeit vollzog sich hier nicht eine Heilung, wie aus den Erkundigungen hervorgeht, sondern das Wundgebiet wurde zum Ansiedlungs- und Ausbreitungsgebiet für die Tuberkulose, und zwar von der primären Läsion aus. Es entstand das ausgedehnte tuberkulöse Zahnfleischgeschwür. Unsere späteren Untersuchungen ergaben übrigens keinen Anhaltspunkt dafür, daß etwa eine Manifestation der Tuberkulose außerhalb des Gebietes der Primärtuberkulose bestand, zudem war es für uns wichtig zu wissen, daß das Kind früher nicht auf Tuberkulin reagiert hatte.

Es könnte bei diesem soeben geschilderten Krankheitsverlauf in Erwägung gezogen werden, ob nicht die Tuberkuloseinfektion als eine sekundäre zu einer banalen, z. B. nach oder während der Zahnextraktion hinzugetreten ist. Ich möchte glauben, daß eine solche Annahme etwas sehr Gezwungenes hat. Die banalen Drüsenentzündungen pflegen, wenn sie zur Vereiterung neigen, recht schnell und restlos einzuschmelzen. Der Verlauf entsprach dieser Art nicht. Es entstand wohl eine Abscedierung, jedoch nur in einem Teil der Drüsen. Dazu kommt, daß eine Reinigung, wie sie den banalen Drüseneiterungen doch eigentümlich ist, nicht erfolgte. Es blieb eine Fistelung und ein langsames Übergreifen der Einschmelzung auf die vorher schon vorhandenen Nachbardrüsen. Nicht zuletzt müßte dann bei derartigen differentialdiagnostischen Erwägungen berücksichtigt werden, daß eine geringe Geschwürsbildung zwischen den beiden Zähnen zu Beginn der Erkrankung vorhanden war, von der fast sicher angenommen werden kann, daß sie bereits spezifischer Natur war.

In meiner klinischen Beobachtung stand ein anderes Kind, bei dem manche Vorgänge ähnlich waren wie bei dem zuvor geschilderten, nur war bei ihm die Entfernung eines Zahnes nicht von einer Geschwürsbildung gefolgt.

Es handelte sich um ein fast 5jähriges Mädchen Gudrun Z., das im November 1932 zu uns in die Klinik kam. Etwa 10 Wochen vor der Aufnahme war der rechte untere 1. Prämolar wegen Zahnschmerzen entfernt worden. Kurz danach war eine Schwellung von Drüsen am Mundboden unmittelbar neben dem Kieferrand entstanden. Die Drüsen waren nicht schmerzempfindlich und es bestanden keine wesentlichen Temperaturerhöhungen.

Bei der Klinikaufnahme waren reichlich Drüsen vorhanden, die zu einem Teil erweicht waren. Die über diesen Abschnitten vorhandene Haut war gerötet.

Die Untersuchung des Mundes ergab, daß die Zahnextraktionswunde gut verheilt war. Unmittelbar neben dieser Zahnnarbe, also zwischen dem entfernten Prämolar und dem Eckzahn, zeigte sich im Zahnfleisch ein etwa linsengroßes Ulcus mit leicht erhabenem Rand und gelb-schmierigem Belag, das völlig schmerzlos war. Von diesem Ulcus aus ging eine Straße von hirsekorngroßen gelben Knötchen schräg nach vorne unten bis an den Rand der Wangenschleimhaut. Diese Knötchen glichen so unbedingt den miliaren Tuberkeln anderer Organe, daß ich sofort an eine lymphogene Ausbreitung, an eine spezifische Lymphangitis dachte. Einzelne dieser Knötchen wurden herausgeschnitten und untersucht, auch im Tierversuch, und es bestätigte sich meine Annahme, daß es sich um tuberkulöse Knötchen handelte. Auch der Tierversuch mit dem Material aus dem kleinen Ulcus fiel positiv aus.

Ich ließ in der anschließenden Zeit die primäre Läsion nahezu unbehandelt, sie heilte mit einer kaum sichtbaren Narbe im Verlauf von 3 Wochen. Vorher schon war die Excisionswunde von den miliaren Knötchen verheilt.

Im Juli 1933, also etwa 1 Jahr nach der abgeschlossenen Behandlung, hatte ich Gelegenheit, das Kind nachzuuntersuchen. Die von uns nicht entfernten Schleimhautknötchen waren noch fast unverändert zu sehen, sie waren also noch nicht resorbiert. Das Kind war in einem glänzenden Allgemeinzustand. Die Narbe von den operierten Drüsen war sehr schmal, völlig reizlos und machte sich dadurch fast überhaupt nicht bemerkbar. Lungen waren o. B., wie auch die übrigen Organe.

Bei diesem Kinde war nicht nur das primäre Ulcus interessant, sondern die lymphogene Ausbreitungsart, die so ganz an die kleinen Knötchen erinnerte, die im Lungenpräparat manchmal sichtbar sind und die den Weg vom Primärherd zu den Drüsen aufzeigen. Ich habe diese Art der tuberkulösen Lymphangitis in den Lungen in früheren Arbeiten bereits geschildert.

Nur in einem Falle hatte ich, wie schon erwähnt, Gelegenheit, sehr frühzeitig die Zahnfleischtuberkulose zu erkennen, und zwar noch bevor die Tuberkulinreaktion positiv war.

Dieses Kind, Brigitte S., fast 2 Jahre alt, kam am 3. VI. 1931 zu uns in die Klinik, weil links am Mundboden, fast am Kieferwinkel seit 2 Tagen eine starke schmerzhafte Schwellung aufgetreten war. Brigitte S. war zuvor dauernd in unserer ambulanten Beobachtung gewesen und dort waren die Tuberkulinreaktionen ständig negativ gewesen. Der Moro war auch in der Klinik negativ, er wurde leider erst am 15. VI. wiederholt und war dann, also 14 Tage nach Krankheitsbeginn, positiv.

Im Munde der Brigitte S. fand sich links unten auf der Höhe des Zahnfleisches kurz hinter dem letzten Zahn ein Ulcus, das größer war als das zuvor geschilderte, ihm aber sonst durchaus glich. Ich habe dieses Kind in der Med. Ges. Jena gezeigt und dann zur Sicherung der Diagnose eine Probeexcision aus dem Geschwür für Tierversuch und histologische Untersuchung vorgenommen, die beide positiv ausfielen. Nach der Probeexcision wurde die Wunde mit dem Thermokauter ausgebrannt und später mit Milchsäure täglich geätzt. Am 25. VI., also etwas mehr als 3 Wochen nach Krankheitsbeginn, war das primäre tuberkulöse Zahnfleischgeschwür mit einer kaum sichtbaren Narbe abgeheilt.

In diesem Falle hatte ich das Glück, die Zahnfleischtuberkulose sehr frühzeitig zu beobachten und den Zeitpunkt der Abheilung der primären Läsion zu überwachen, deren Entstehung wahrscheinlich nicht weit vor der Drüsenschwellung anzunehmen ist. Die Erkrankung begann mit nur sehr geringem Fieber, das sich abendlich nicht über 38,3° erhob.

Unter den *Kleinschmidt*schen Beobachtungen fallen jene der primären Mittelohrtuberkulose in besonderer Weise auf, einerseits durch die große Zahl der eindeutig festgestellten Fälle, dann aber auch grundsätzlich, weil ein gewisses Erstaunen über den Infektionsweg aufzukommen vermag. *Kleinschmidt* bezeichnet diese Erkrankung als eine Eigentümlichkeit des frühen Säuglingsalters, die offenbar mit der Kürze, der Weite und dem horizontaleren Verlauf der Tube beim Neugeborenen zusammenhänge. Diese Annahme erhält ihre volle Beweiskraft durch die schon früher mitgeteilten Beobachtungen *Kleinschmidts* an 3 Säuglingen mit primärer Mittelohrtuberkulose, die innerhalb einer Woche in der gleichen Entbindungsanstalt geboren worden waren.

Die Diagnose dieser Erkrankungsart ist zu stellen, „wenn frühzeitig nach der Infektion Ohrlaufen mit Entleerung tuberkelbacillenhaltigen Eiters, womöglich Facialisparese und vor allem die charakteristische, wenn auch nicht pathognomonische präaurikuläre Drüsenschwellung neben einer ausgesprochenen Halsdrüsenschwellung auftritt."

Kleinschmidt hält die postprimäre Ohrtuberkulose für wesentlich häufiger als die primäre. Besonders im späteren Kindesalter wird die erstere vermehrt hervortreten. Mir erscheint es aber nicht als unwesentlich, auch an eine subprimäre Erkrankungsart zu denken, das heißt also an eine Ohrinfektion, die von der primären Läsion aus gleich nach der ersten Bacillenansiedlung vor sich geht. Bei einem 7jährigen Knaben schien sich mir dieser Vorgang abzuspielen. Es handelte sich um eine sehr kleine Läsion auf der rechten Tonsille, die zu einer Schwellung der Drüsen im Kieferwinkel führte. Fast gleichzeitig entstand unter erneutem Fieberanstieg eine linksseitige Mittelohrentzündung tuberkulöser Natur, gefolgt von einer Facialislähmung. Die Tonsillenerkrankung war sehr flüchtig. Die Drüsen der rechten Halsseite und die später entstandenen der linken Seite nahmen dagegen konstant an Ausdehnung zu. Selbstverständlich könnte hier auch an einen doppelten Primäraffekt gedacht werden, aber mir will es wahrscheinlicher dünken, daß die Ohrinfektion von der Tonsille ausging, weil die Drüsen links später zu schwellen begannen als die der rechten Seite.

Alle bisherigen Mitteilungen über Fälle von extrapulmonaler Primärtuberkulose, zu denen auch ein neuerer von *Siegl*, Münch. med. Wschr. **1932**, 2064) gehört, zeigen, daß diese Erkrankungen leicht übersehen werden können, oder daß sie erst spät, vielfach nach anfänglichen Fehldeutungen und dementsprechend nach unzweckmäßigen therapeuti-

schen Maßnahmen erkannt wurden. Aus diesem Grunde müssen uns die einschlägigen Beobachtungen wertvoll sein. Aber ich wies bereits darauf hin, daß sie uns auch in anderer Weise wichtige Aufschlüsse zu geben vermögen, und von diesen muß noch kurz gesprochen werden.

Im Beginn des Jahres 1928 beobachteten wir in unserer Klinik bei zwei 6jährigen Mädchen, Isolde V. und Gisela B., eine typische primäre Zahnfleischtuberkulose, die in beiden Fällen zu einer Vereiterung der Drüsen am Mundboden führte. Nachdem diese beendet war, blieben noch reichlich Drüsen zurück, die in der anschließenden Zeit verkalkten. Es sind nunmehr seit Beginn der Erkrankungen fast 6 Jahre vergangen. Zu erneuten Fistelungen ist es nicht gekommen, wohl aber zeigten sich an den verkalkten Drüsen immer wieder einmal beträchtliche Anschwellungen, die mit leichten und auch stärkeren Temperaturerhöhungen, besonders aber mit einer recht deutlichen Beeinflussung des Allgemeinzustandes verbunden sind. Würden sich diese Krankheitserscheinungen an Drüsen zeigen, die im Lymphabflußgebiet des Rachens liegen, so würde ich natürlich an eine Neigung zu banalen Racheninfekten mit entsprechenden Drüsenschwellungen denken, aber in dem Zahnfleischgebiet der Drüsen dieser Kinder war ein Befund nicht zu erheben. Es handelt sich also ohne Zweifel um eine immer wieder irgendwie neu aufflammende Erscheinung an den verkalkten tuberkulösen Drüsen, die das Allgemeinbefinden der Kinder so merklich beeinträchtigt. Diese Beobachtung ist wichtig für uns, weil wir an die Möglichkeit denken müssen, daß Drüsen eines Primärkomplexes, z. B. in der Lunge, in der Lage sein können, trotz der Verkalkung den Körper in der gleichen Art zu benachteiligen. Es soll gewiß von mir nicht die Anschauung geweckt werden, daß schlechtes Befinden bei einem Kinde, das eine verkalkte Primärtuberkulose aufweist, nun auf diese alte Tuberkulose zurückgeführt werden muß, aber es läßt sich nicht bezweifeln, daß verkalkte Drüsen immer wieder in einen Aktivierungszustand zu geraten vermögen, und zwar über viele Jahre hinaus.

Mit dieser Erkenntnis müssen wir die Berechtigung der Anschauung anzweifeln, daß die Auffindung einer verkalkten Primärtuberkulose zwar Wesentliches über die Vergangenheit, nicht aber über die Gegenwart aussage. Ich habe schon auf Grund meiner Erfahrungen darauf aufmerksam gemacht, daß die verkalkende Heilung bei der Tuberkulose keineswegs einen günstigen Abschluß der Erkrankung darstelle, daß vielmehr stets, auch nach vielen Jahren, an die Möglichkeit einer Reaktivierung gedacht werden müsse. Wir sehen also, daß die extrapulmonalen Primärtuberkulosen, dadurch daß sie zum Teil so gut und eindeutig in ihren Abläufen überblickt werden können, uns wertvolle klinische Erfahrungen zu vermitteln vermögen.

Gießen, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus dem kantonalen Säuglingsheim Zürich.)

Über subcutane Fettgewebsnekrosen beim Neugeborenen.

Von

J. Bernheim-Karrer.

(*Eingegangen am 11. Oktober 1933.*)

Seit meiner zweiten Mitteilung über die subcutane Fettgewebsnekrose der Neugeborenen sind mir 15 weitere Fälle zu Gesicht gekommen, wiederum, wie eine Reihe von anderen Autoren seither publizierter Beobachtungen, ein Hinweis, daß die Krankheit doch nicht so selten ist, wie noch vielfach angenommen wird. Unter den letzteren verdienen eine besondere Erwähnung zunächst ein zweiter Fall von *angeborener* Fettgewebsnekrose (*de Bruin*) und ferner, als eine Erweiterung des Krankheitsbildes, Nekrose des *Nierenfettes* (*Herbert*, *de Bruin*). Während die erste Beobachtung dafür spricht, sofern die traumatische Genese zu Recht besteht, daß eine Gewalteinwirkung schon vor der Geburt — nach *van Dongern* und *Luiser* und *Pötschke* durch den Druck der Uteruswand — stattgefunden haben muß, sprechen die an zweiter Stelle genannten Fälle dafür, daß auch tiefer gelegene Fettschichten durch das Geburtstrauma geschädigt werden können. Von Bedeutung ist endlich, daß nun wiederholt auch der Ausgang in Verkalkung beobachtet worden ist (*Brinchmann*, *Gray*, *Fischl*, *Luiser* und *Pötschke*, *Wieland*).

Wenn ich in meiner ersten Mitteilung schrieb, „auffallend ist daß die s.F.N. beim Neugeborenen restlos resorbiert wird, während die Fälle beim Erwachsenen unter Verkalkung geendet haben", so besteht nun damit noch in einem weiteren Punkte Übereinstimmung zwischen der s.F.N. des Neuegborenen und derjenigen des Erwachsenen, für welche ja ebenfalls in der Regel ein vorausgegangenes Trauma verantwortlich gemacht werden kann. Erwähnungswert ist ferner, daß jetzt auch die histologische Untersuchung eines Zangendruckinfiltrates, des einwandfreiesten Beweisstückes für die traumatische Genese der s.F.N. des Neugeborenen, vorliegt, welche, wie übrigens nicht anders zu erwarten war, dasselbe Resultat ergab, wie es bei der s.F.N. der Neugeborenen bisher gefunden worden ist (*Unshelm*). Nun hat aber derselbe Autor andererseits, was bisher nicht beobachtet worden war und auf den ersten Blick gegen die traumatische Entstehung zu sprechen schien, s.F.N. auch bei einem durch *Kaiserschnitt* entbundenem und nicht wieder belebtem Kind beschrieben. Es handelte sich um das 10. Kind einer 37jährigen Frau. In der Nacht um 2 Uhr starke Schmer-

zen in Brust und Bauch. Nach dem Aufstehen stärkere Blutung. Um 3 Uhr 10 Min. wird die Blase gesprengt. Um 4 Uhr Sectio wegen vorzeitiger Lösung der normal sitzenden Placenta. Das Kind schreit sofort. *Unshelm* hält aber auch dabei an einer traumatischen Einwirkung fest und meint, daß die durch die vorzeitige Ablösung der Placenta bedingte Verschlechterung der Zirkulation die Grundlage für die Entstehung der s.F.N. gegeben habe. Daß Zirkulationsstörungen, Stasen und Blutungen zu s.F.N. führen können, ist auch von anderen Autoren angenommen worden (*Knape*, *Lecène* und *Moulonguet*). Nach den beiden französischen Autoren kann eine vorübergehende *Ischämie* zur s.F.N. führen. Auch *Farr*, dem als ersten die experimentelle Erzeugung der s.F.N. beim jungen Schwein gelungen ist, steht auf dem Standpunkt, daß das Trauma auf dem Umwege über die Ischämie die s.F.N. hervorrufe. *Cohen* hat eine s.F.N. sich bei einer Frau entwickeln sehen, welcher Eis auf die Brust gelegt worden war. Und *Lemež* hat durch Kelenisierung der Neugeborenenhaut der s.F.N. identische Infiltrate erzeugen können, die allerdings histologisch nicht untersucht worden sind. Ähnliche Infiltrate habe ich übrigens beim Kleinkind in strengen Wintern nach Schlittenfahrten bei Nord- oder Ostwind auf der Wangen- und Submentalhaut auftreten sehen. Sei dem wie ihm wolle, so muß immerhin noch an die Möglichkeit gedacht werden, daß sogar beim Kaiserschnitt, dieser „denkbar schonendsten Entbindung", der *Durchtritt durch die Schnittwunde*, insbesondere bei einem Mißverhältnis zwischen ihr und dem Fetus, zur Ursache von s.F.N. werden kann. Prof. *Frey*, der Oberarzt der Zürcher Frauenklinik, ist jedenfalls der Meinung, daß während der Extraktion die Schultergegend oder die Außenseite der Oberarme so gequetscht werden können, daß es zu s.F.N. kommen kann. Es ist nicht einzusehen, warum dies weniger möglich sein sollte, als daß sich Hirnblutungen bei Sectiokindern einstellen können. Wir haben selbst bei einem 3540 g schweren, durch Sectio fundalis in Lokalanästhesie blaß-asphyktisch, aber *ohne Schwierigkeit* wegen Placenta praevia totalis entbundenen Mädchen eine subdurale Blutung beobachtet. Wir haben ferner unter unseren Kindern mit s.F.N. ebenfalls zwei, welche durch Sectio zur Welt kamen. Da aber beide narkoseasphyktisch waren und wiederbelebt werden mußten, kann die beim ersten Kind beobachtete s.F.N. dadurch erzeugt worden sein. Beim zweiten Fall entstand die s.F.N. dagegen an einer Lobelininjektionsstelle.

Fall 1. Mutter leicht adipös, von hypothyreotischem Habitus, 72 kg, 152 cm. I-para, 31 Jahre alt. Geburt nach 24 Stunden und erreichter Höchstwehenzahl durch *Isthmusschnitt*, da der Kopf fixiert und der Muttermund noch nicht eröffnet ist. Fruchtwasser rötlich, enthielt Streptokokken. Kind asphyktisch, 2960 g, 50 cm. Am 9. Tag traten auf der Bauch- und Brusthaut mehrere rote bis über linsengroße, nicht scharf begrenzte Flecken auf, über deren Natur man sich zunächst nicht klar war. In den nächsten Tagen verhärtete sich aber das unter

ihnen liegende subcutane Gewebe, so daß an der Diagnose s. F. N. kein Zweifel mehr bestand. Bis zum 19. Tag hatten sich in der Gegend beider Mammae bis fünffrankstückgroße Verhärtungen gebildet. Am 21. Tag wurden an der Außenseite des rechten Oberarms eine mandelgroße und hinter dem linken Ohr (Zangendruck) eine kleinere s. F. N. bemerkt. Am 22. Tage wird die Rückenhaut zwischen den Schulterblättern infiltriert und am 29. Tage entdeckt man an der Außenseite des linken Oberarms eine grießartige N. — Am 47. Tage sind sämtliche Verhärtungen verschwunden. Eine Probeexcision der Verhärtung am rechten Oberarm, am 27. Tage ergibt das typische mikroskopische Bild.

Fall 2. Mutter 34 Jahre alt, Struma. I-para. *Sectio nach Dörfler* in Narkose wegen Fixation und engem Becken. Kind 3480 g, 53 cm, narkoseasphyktisch. Am 17. Tage zeigt sich neben der rechten Mammilla eine bohnengroße Verhärtung mit geröteter Haut. Verdacht auf Absceß. Am 31. Tage fluktuiert sie und wird punktiert. Das Punktat ist ölig und enthält außer Gewebsfetzen doppelbrechende Krystalle. Es ließ sich in ihm Cholesterin nachweisen.

Fall 3. Mutter 42 Jahre alt, mager. V-para. Kind 4700 g, 55 cm. Es gelang nach der Geburt des Kopfes nur mit Mühe die Schultern zu entwickeln. Das Kind ist schlaff, asphyktisch. Nekrosen an der Außenseite des rechten und der Streckseite des linken Oberschenkels.

Fall 4. Mutter 29 Jaher alt, I-para. II. H.H.L. Geburtsdauer 15 Stunden, 54 Minuten. Kind *6330 g*, 58 cm. Zange. Asphyxie II. *Wiederbelebt.* Nekrosen in der Gegend der rechten Axillarfalte, über der rechten Spina scapulae, über der Wirbelsäule etwas oberhalb der zuletzt genannten, in der linken Schläfengegend (Zangendruck) und über dem rechten Proc. mast.

Fall 5. Mutter 30 Jahre alt, IV-para. Kind 5000 g, 55 cm. Asphyxie I. *Wiederbelebt.* Die Entwicklung der rechten Schulter nach Geburt des Kopfes gelang nur mit Mühe. Plexuslähmung rechts durch *Zerrung am Kopf.* Dattelgroße s.F.N. in der rechten und linken Submandibulargegend.

Fall 6. Mutter 36 Jahre alt, I-para. I. H.H.L. Geburtsdauer nach Blasensprung 5 Tage 16 Stunden. Apnoisches Kind, 2900 g, 48,5 cm. Außer Lobelin und Kardiazol keine Wiederbelebungsversuche. Nekrosen über dem linken Schulterblatt, an mehreren Stellen des Rückens, der hinteren Seite des linken Oberarms und zu beiden Seiten des Sternums. (Injektionsstellen.)

Fall 7. Mutter 34 Jahre alt. II-para. Adipositas. Geburtsdauer nach Blasensprung 10 Tage 10 Stunden 37 Minuten. II. Vorderhauptslage. Kind 3050 g, 51 cm. 8 Stunden nach der Geburt Anfälle von Asphyxie, Am 2. Tage tonisch-klonische Krämpfe. Zahlreiche Nekrosen der Bauch- und Rückenhaut, die wie im Fall 1 als hellrote, flache, unscharf begrenzte Flecken beginnen.

Fall 8. Mutter 24 Jahre alt. I-para. I. rechte Steißlage. Kind 3110 g, 48 cm. Extraktion mit Schlinge wegen verzögertem Geburtsfortschritt. Beide Arme hochgeschlagen. Am 4. Tage Nystagmus und Augenmuskelkrämpfe. Clavicularfraktur l. und Riß des rechten Sternocleidomastoideus. Nekrose in der Haut der rechten Schulter.

Fall 9. Mutter 28 Jahre alt. I-para. Geburt zu Hause, hohe Zange. Wegen Melaena eingeliefert. Schürfungen am rechten Stirnhöcker, dem rechten Jochbein, in der linken Parotisgegend und dem linken Ohransatz. Periphere Facialislähmung rechts. Nekrosen über dem rechten Jochbein und unter dem linken Ohr.

Fall 10. Mutter 25 Jahre alt. I-para. Adipositas. I. H.H.L. Kind 4310 g, 56 cm, Zange. Die Entwicklung der rechten Schulter gelingt nur sehr schwer. Hautschürfung der rechten Wange. Facialisparese links. Nekrose in der rechten Wange, am linken Kieferwinkel, unter dem Kinn und am inneren Rand der rechten Scapula. Die Nekrose in der rechten Wange erweicht und wird punktiert. Es

entleert sich ölige Flüssigkeit, in welcher kein Cholesterin nachgewiesen werden kann. An dieser Stelle bildet sich später eine eingezogene Narbe.

Fall 11. Mutter 32 Jahre alt. I-para. I. H.H.L. Kind 3760 g, 52 cm. Hämorrhagische Diathese. Frühzeitiger Blasensprung. Geburtsdauer 2 Tage 20 Stunden. Vagina sehr eng und unelastisch. Das Kind erhält Kardiazol und Lobelin. Nekrosen am linken Oberarm und neben der rechten Brustwarze. (Injektionsstelle.)

Fall 12. Mutter 34 Jahre alt. V-para. II. H.H.L. Kind 3980 g, 54 cm. Apnoisch, wiederbelebt. Lues congenita. Nekrose an der Außenseite des rechten Oberarms, die sich später narbenartig einzieht.

Fall 13. Mutter 45 Jahre alt. VII-para. I. Steiß-Fußlage. Kind 4150 g, 54 cm. Schwierigkeiten bei der Armlösung. Querfraktur des linken Humerus in Schaftmitte; s.F.N. über der Frakturstelle.

Fall 14. Mutter 38 Jahre alt. VI-para. I. H.H.L. Kind 4100 g, 50 cm. Nach spontaner Geburt des Kopfes macht der Durchtritt der Schulter erhebliche Schwierigkeiten. Kind zunehmend blauasphyktisch. Daher Kristeller und Entwicklung der Schulter unter *starkem Zug am Schädel.* Plexuslähmung rechts und s.F.N. unter dem rechten Unterkieferast, an der rechten Schulter, am hinteren Rand der rechten Axilla.

Fall 15. Aus der Baseler Kinderklinik. Ich verdanke Prof. *Wieland* folgende Angaben: Junge, sehr dicke I-para. II. Steißlage. 21 Stunden Preßwehen. Extraktion in Chloroformnarkose. Wegen der Größe des Kindes sehr schwierig. Kind 4560 g. Nekrosen an der Außenseite beider Oberarme, Oberschenkel, am Rücken und Gesäß. Radiographie im Alter von 4 Wochen zeigt Kalkablagerungen an der Außenseite beider Unterschenkel, die sich im Beginn des 4. Monats verstärkten und jetzt noch auf die Oberschenkel erstreckten. Mit $7^1/_2$ Monaten aber war weder durch die Palpation noch durch die Röntgenkontrolle etwas Krankhaftes mehr in der Haut nachweisbar.

Die Beobachtung von *Wieland* scheint mir deshalb besonders wertvoll, weil sich dieselben ausgedehnten Verkalkungen vorfanden wie in dem von *Fischl* mitgeteilten Fall, und weil hier im Gegensatz zu diesem und manchen anderen (z. B. *Gray*) eine genaue Geburtsgeschichte vorliegt, die über die traumatische Entstehung keinen Zweifel übrig läßt[1]. Auch bei den anderen hier mitgeteilten Fällen aus der Zürcher Frauenklinik finden sich stets Angaben über Geburtserschwerungen. So mußten z. B. 6mal die Kinder wiederbelebt werden, 4mal handelte es sich um tagelang dauernde Geburten. Als unmittelbare Geburtsfolgen werden ferner Krämpfe, Plexus- oder Facialislähmungen, Zangendruck, Frakturen des Humerus oder der Clavicula und Hämatom des Sternocleidomastoideus angegeben. 3mal entwickelten sich s.F.N. an Injektionsstellen. Demnach ebenfalls im Anschluß an ein Trauma. Es ist vielleicht kein Zufall, daß sie sich dicht neben und an der Innenseite der Mamma befanden, d. h. dem Fettgewebe, das bei Erwachsenen der häufigste Sitz von subcutanen Fettgewebsnekrosen ist.

[1] Hierher gehört auch ein jüngst von *Swanson, Forster* und *Job* als Calcinosis circumscripta gedeuteter Fall. Das Kind zeigte Verhärtungen am Gesäß und den Oberschenkeln und Hüften und ein analoges Radiogramm wie bei den in Rede stehenden Fällen. Mit 8 Monaten waren die Kalkeinlagerungen verschwunden.

Warum kommt es nun bei so vielen anderen schweren Geburten nicht zu s.F.N.? Und warum werden sie auch bei leichten gesehen? Ist dazu die Annahme einer „schweren Störung im Getriebe des Gesamtstoffwechsels" (*Fischl*) erforderlich? Meines Erachtens ebensowenig wie dafür, daß Hirnblutungen und andere Geburtsverletzungen nicht immer bei schweren und auch bei leichten Geburten sich einstellen können. So sahen wir z. B. vor kurzem bei einem 4000 g schweren, spontan in H.H.L. geborenen Mädchen eine Clavicularfraktur. Auch der Hypothese, daß trophoneurotische Ursachen (*L. F. Meyer*) im Spiele sind, fehlt bis jetzt jede tragbare Unterlage. Die symmetrische Anordnung der s.F.N. ist dafür verwertet worden. Allein sie ist durchaus nicht regelmäßig anzutreffen. In den obenangeführten Fällen bildete sie sogar die Ausnahme. Und dasselbe gilt für die Hypothyreose der Mutter. Dagegen spielt sicher die Dicke des Fettpolsters eine Rolle. Hatten doch von den von uns beobachteten 33 Fällen 24 ein Geburtsgewicht über 3500 g und 13 über 4000 g gehabt.

Im Anschluß an die Demonstration der Röntgenbilder des obenerwähnten Basler Falles hat *Hottinger* noch die Frage aufgeworfen, ob derartige Fälle nicht das Bindeglied zwischen der s.F.N. der Neugeborenen und der meist im späteren Kindesalter auftretenden Calcinosis universalis darstellen. Es würde sich dann nicht um eine mechanische Genese handeln, sondern um eine angeborene Systemerkrankung. Er stützt sich dabei auf die Ähnlichkeit der Röntgenbilder. Darüber hinaus bestehen aber in die Augen fallende Unterschiede. Die beiden Krankheiten stimmen weder im mikroskopischen Bilde überein noch in der Lokalisation. Bei der s.F.N. sitzen die Herde nur im subcutanen Fettgewebe, bei der Calcinosis außerdem in den Fascien, den sehnigen Ansätzen der Muskeln und in den Muskelscheiden. Die Calcinosis verläuft mit Fieber, Gelenkschwellungen, Schmerzen, d. h. mit Symptomen, die der s.F.N. abgehen. Dazu kommt noch, daß der Ausgang in Verkalkung bei der s.F.N. ein ganz seltenes Ereignis darstellt, und daß zudem die Kalkherde sich im Laufe des ersten Jahres zurückbilden, so daß in der Tat nicht einzusehen ist, wo und wann ein Übergang der einen Krankheit in die andere stattfinden soll.

Wenn wir nun an der traumatischen Entstehung der s.F.N. der Neugeborenen mit der Mehrzahl der Autoren festhalten müssen, so weisen andererseits die Befunde, welche *Fischl* beim Fettsklerem erhoben hat, darauf hin, daß s.F.N. auch ohne ein Trauma beim Säugling sich einstellen können. Er konnte in drei von ihm untersuchten Fällen Nekrose des Subcutanfettes nachweisen, die in einem derselben mit Kalkeinlagerungen kombiniert war und bei zweien mit interstitieller Entzündung einherging. Die Beschreibung, welche *Luithlen* vom Fettsklerem gegeben hat, berichtet von derartigen Veränderungen allerdings

nichts. Er konnte keine charakteristischen Befunde erheben, weder im Fett- noch im Bindegewebe. Daß das Fettgewebe reichlich fettsaure Krystalle enthalten kann, ist übrigens nicht von ihm, wie *Fischl* irrtümlich schreibt, sondern von *Langer* und *Knöpfelmacher* beobachtet worden. Wie *Fischl*, so hat auch *Gray* in einem Fall von Sklerem eine schwache zellige Infiltration in den Trabeculae gefunden. Im übrigen differierten die Schnitte aber nur wenig vom normalen Fett. Von *Rommel* wird nach Präparaten von *Dürck* und *Oberndorfer* als charakteristisch für das Sklerem angegeben: hochgradige Verdünnung der Epidermis, diffuse Sklerose der oberflächlichen Coriumschichten mit hyaliner Degeneration des Bindegewebes und partielle rundzellige Infiltration der Gefäße des Coriums. Der Befund ist demnach keineswegs einheitlich, und es erhebt sich infolgedessen die Frage, ob die Rundzelleninfiltrate wirklich für das Sklerem typisch sind, oder ob sie nicht vielmehr durch die Grundkrankheit erzeugt wurden. Auch beim Sklerödem, bei dem man, wie auch wir uns bei zwei am 3. Lebenstag an hämorrhagischer Pneumonie gestorbenen Neugeborenen überzeugen konnten, keine zelligen Infiltrate oder Nekrosen im Fettgewebe findet, kann ein septischer, von den Blutgefäßen ausgehender Prozeß Infiltrationsherde und Blutungen nicht nur im Corium, sondern auch im Fettgewebe hervorrufen (*Luithlen*). Einen ähnlichen Befund haben wir bei einem an Sepsis, hämorrhagischer Diathese und Absceß der submaxillaren Speicheldrüsen gestorbenen, 3 Wochen alten, stark abgemagerten Säugling erhoben. Die Haut zeigte weder Sklerem, noch Sklerödem, dagegen 11 Tage vor dem Tode auf der Höhe der Lendenwirbel zwei linsengroße und eine etwa 4 cm breite und $2^1/_2$ cm hohe Verhärtungen. Über der letzteren rötete sich die Haut in den folgenden Tagen, während die kleineren blau suffundiert wurden und sich wieder völlig zurückbildeten. Bei der Sektion erschien das Fett hier nicht verändert und von weißgelber Farbe, dagegen zeigte die Oberhaut eine kleine Blutkruste. Mikroskopisch fanden sich an mehreren, zum Teil dicht unter dem Corium zum Teil tiefer gelegenen Stellen einzelne kleine Gruppen von Fettzellen, welche in Hämatoxylin-Eosinschnitten rötlichen feinstreifigen Inhalt aufwiesen, während andere von einer krümeligen Masse und wieder andere von kleinen Zellen (Fibroblasten, jungen Fettzellen?) ausgefüllt waren. Die Interstitien waren hier teilweise verbreitert und etwas zellreicher. Starke zellreiche Infiltrate fanden sich in dem unter dem Fett gelegenen Bindegewebe. Rundzellen und außerdem Blutextravasate trieben hier die Bindegewebsfibrillen auseinander. Die Blutgefäße erschienen prall mit Blut gefüllt, aber auch im Fettgewebe und im Corium und im Papillarkörper war der Blutreichtum auffallend. Im Sudanpräparat war das Fett leuchtend rot gefärbt mit Ausnahme einiger Zellen, welche eine schmutzige Färbung aufwiesen. Es hat sich demnach

ein ähnlicher Prozeß auf umschriebenem Gebiet abgespielt, wie in dem von *Luithlen* untersuchten Fall von Sklerödem, bei welchem die Haut in der letzten Zeit ebenfalls eine erythematöse Rötung angenommen hatte. Es scheinen auch beim Erwachsenen entzündliche Prozesse im subcutanen Fett ähnliche Veränderungen hervorzurufen wie das Trauma (*Pfeiffer*, *Rothmann*). Es entwickeln sich dabei entweder in unregelmäßiger Verteilung oder auch symmetrisch auf Druck schmerzhafte Knoten mit geröteter Haut, welche sich ohne oder mit Narbe zurückbilden. Die Herde wurden in der Wangenhaut, hier in grubige Vertiefungen ausgehend, an den Oberarmen, an den Mammae, in der Haut der Beine, des Bauches und des Rückens beobachtet. Mikroskopisch fanden beide Autoren das entzündete Fettgewebe durch Bindegewebszüge auseinandergedrängt, zum Teil auch die einzelnen Fettzellen durch breite Zwischenräume getrennt. Auch Riesenzellen wurden beobachtet, dagegen wird ein fermentativer Abbau des Fettes, wie Fettsäurekrystalle oder Kalkherde, nicht erwähnt. Sie fehlten desgleichen bei dem oben geschilderten Fall von umschriebener Entzündung und Nekrose des Fettgewebes, sowie bei dem Patienten *Luithlens*.

Literaturverzeichnis.

Bernheim-Karrer, Schweiz. med. Wschr. **1922** u. Z. Kinderheilk. **42** (1926). — *Brinchmann*, Zbl. Dermat. **1923**. — *de Bruin*, Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1929**. — *Cohen*, J. amer. med. Assoc. **1923**. — *van Dongern*, Zbl. Dermat. **1927**. — *Farr*, Ann. Surg. **1923**. — *Fischl*, Arch. Kinderheilk. **92** (1931). — *Gray*, Arch. of Dermat. **14** (1925). — *Herbert, F.*, Arch. Dis. Childh. **1927**. — *Hottinger*, Schweiz. med. Wschr. **1933**. — *Lecène* et *Montougnet*, Ann. d'Anat. path. **1925**. — *Lemež*, Z. Kinderheilk. **46** (1928). — *Luiser* u. *Pötschke*, Dermat. Z. **1931**. — *Luithlen*, Zellgewebsverhärtungen usw. Wien 1902. — *Meyer, L. F.*, Dtsch. med. Wschr. **1919**. — *Pfeiffer*, Dtsch. Arch. klin. Med. **1892**. — *Rommel*, Handbuch für Kinderheilk. 2. Aufl. — *Rothmann*, Virchows Arch. **136** (1894). — *Swanson*, *Forster* and *Job*, Amer. J. Dis. Childr. **45** (1933). — *Unshelm*, Mschr. Kinderheilk. **52** (1932).

Zürich 6, Haldenbachstr. 22.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg. — Direktor: Prof. *Degkwitz*.)

Lävulose- und Galaktosetoleranz bei unreif geborenen Kindern.

Von

W. Fabisch und **F. Etzold.**

(*Eingegangen am 6. November 1933.*)

1. Die Möglichkeit, Lävulose und Galaktose zu einer funktionellen Leberdiagnostik zu benutzen, beruht auf der Tatsache, daß die Leber imstande ist, aus den genannten Kohlehydraten Glykogen zu bilden und dieses zu speichern. Auf diese Weise verschwindet zunächst der per os oder parenteral zugeführte Zucker aus der Blutbahn. Für den Erwachsenen gilt die Tatsache, daß die Lävulose ein besserer Glykogenbildner ist als die Galaktose. Es wird daher die Toleranzgrenze für Galaktose eher überschritten als für Lävulose. Von dieser Überschreitung kann man auf zweierlei Weise Kenntnis erhalten, einmal durch Verfolgung des Blutzuckers, das andere Mal durch Auffindung des zugeführten Zuckers im Urin. Da es sich bei Lävulose und Galaktose um „blutfremde" Zucker handelt, liegt die Nierenausscheidungsschwelle für beide Zucker sehr niedrig. Bei der Dextrose ist das nicht der Fall. Hier können Blutzuckerwerte von 180—200 mg% auftreten, ehe es zu einer Glykosurie kommt. Dagegen konnte für die Lävulose erwiesen werden (*Isaak*[1]), daß bereits bei 40 mg%, oft auch schon bei geringeren Mengen im Blut, es zu einer Ausscheidung des Zuckers im Urin kommt. Ähnliches gilt für Galaktose.

Bei klinischer Verwendung ergab sich, daß die Lävuloseprobe etwas weniger spezifische Resultate liefert als die Galaktoseprobe. Unter den üblichen Versuchsbedingungen findet sich eine Herabsetzung der Lävulosetoleranz bei Lebercirrhose, katarrhalischem Ikterus, Stauungsikterus durch Choledochusverschluß, ferner auch in einzelnen Fällen von lokalisierten Lebererkrankungen, wie malignen Tumoren und Echinococcus. Demgegenüber ist die Galaktoseprobe nur dann positiv, wenn es sich um generalisierte Erkrankungen des Leberparenchyms handelt, wie katarrhalischen Ikterus, nicht dagegen etwa bei Tumormetastasen in der Leber, Cholelithiasis und Stauungsikterus bei Steinverschluß. Zur Bildung von Glykogen in der Leber aus Lävulose und Galaktose werden also verschiedene Funktionen beansprucht, die in gewissem Grade voneinander unabhängig sind und dementsprechend auch unabhängig voneinander gestört werden können. Es lag daher nahe zu untersuchen, ob sich auch in der Entwicklung der Leber diese

[1] *S. Isaak*, Erg. inn. Med. **27** (1925).

Funktionen verschieden verhalten und in frühen Stadien des Lebens einen verschiedenen Grad von Reife zeigen. Aus diesem Grunde wurde die Lävulose- und Galaktosetoleranz von unreif geborenen Kindern untersucht und in Beziehung gesetzt zu der von reif Geborenen und Erwachsenen.

Das methodische Vorgehen ergab sich aus der Art des untersuchten Materials. Da es sich in der Hauptsache um sehr kleine und unreife Kinder handelte, kamen für uns fortlaufende Blutzuckeruntersuchungen nicht in Frage. Wir mußten uns auf eine Bestimmung der Ausscheidungstoleranz beschränken, obwohl vielleicht Untersuchungen der Hyperglykämie einwandfreiere Ergebnisse erzielt hätten. Da es sich aber letztlich um einen Vergleich von verschiedenen auf dem gleichen Wege erhaltenen Zahlen handelt, ist für die vorliegende Fragestellung die benutzte Methode als ausreichend anzusehen.

In der Literatur konnten wir zu Vergleichen benutzbares Material kaum finden. In den meisten Fällen wurden Blutzuckeruntersuchungen bei den Leberbelastungsproben vorgenommen, so bei *Brown*[1], *Styrikowitsch*[2], *Levin*[3], *Schmal*[4]. Bei *Duzar* und *Hensch*[5] findet sich die Angabe, daß von normalen Säuglingen 4 g Lävulose pro Kilogramm vertragen werden, ohne daß der Zucker im Urin auftritt. Dagegen war die Lävuloseprobe immer positiv bei Ikterus neonatorum, darunter auch bei einer Frühgeburt. *S. Meyer* und *G. Stern*[6] fanden bei einem Frühgeborenen von 3 Monaten und 3340 g Gewicht, daß 15 g Galaktose = 4,5 g pro Kilogramm ohne Auftreten von Galaktosurie vertragen wurden.

2. Methodisches: Die Kinder erhielten morgens um 7 Uhr mit der Morgenflasche wechselnde Mengen von Lävulose und Galaktose, die mit einer Genauigkeit von 0,1 g pro Kilogramm dosiert wurden. Die Urine wurden in 3stündigen Intervallen 9 Stunden lang gesammelt und dann untersucht. Die Prüfung auf Lävulose geschah zunächst nach *Seliwanoff;* wenn sie positiv ausfiel, wurde die polarimetrische Untersuchung angeschlossen. Auf Galaktose wurde nur polarimetrisch untersucht. Es ergab sich, daß in den positiven Fällen die Ausscheidung immer in den ersten 3 Stunden zu finden war, die 2. Portion war in vielen Fällen bereits zuckerfrei. Auf die quantitativen Verhältnisse wird im folgenden nicht eingegangen, da es sich für uns nur darum handelt, den Grenzwert der tolerierten Menge festzustellen. Auffallend war, daß von den unreifen Kindern die oft recht beträchtlichen Zuckermengen sehr gut vertragen wurden und wir niemals dünne oder vermehrte Stühle beobachteten. Bei den größeren Kindern trat im Anfang bisweilen Durchfall auf, doch konnte diese Schwierigkeit leicht dadurch überwunden werden, daß in derjenigen Flasche, die die Galaktose oder Lävulose zugesetzt erhielt, der in dem Milchgemisch sonst enthaltene Zucker fortgelassen wurde. Unter diesen Bedingungen kamen dann niemals mehr Durchfälle zur Beobachtung, die zu einer Störung des Ergebnisses infolge der veränderten Resorptionsbedingungen hätten führen können.

Bei der Berechnung der Toleranzgrenze für Galaktose muß noch auf eine Fehlerquelle hingewiesen werden, die bei Nichtbeachtung leicht zu vollkommen irrigen Ergebnissen führen kann, und das ist der Lactosegehalt der verfütterten Frauenmilch. Nimmt man die Menge der Lactose in der Frauenmilch zu rund 7% an, so hätte man die Hälfte, also $3^1/_2$% für Galaktose zu rechnen, die nach der

[1] *M. J. Brown*, Arch. Dis. Childh. **3**, 81 (1928). — [2] *W. L. Styrikowitsch*, Z. Kinderheilk. **47**, 517 (1929). — [3] *S. J. Levin*, J. of the Michigan State med. Assoc. **26**, 98 (1927). — [4] *F. Schmal*, Z. Kinderheilk. **38**. — [5] *J. Duzar* u. *V. Hensch*, Mschr. Kinderheilk. **29**, 150 (1925). — [6] *S. Meyer* u. *G. Stern*, Arch. Kinderheilk. **38**.

Aufnahme der Milch durch die kohlehydratspaltenden Fermente im Darm entsteht und resorbiert wird. Diese aus der Frauenmilch stammende Galaktose ist also in den entsprechenden Fällen immer noch zu der bei der Belastung sich ergebenden Zahl hinzuzufügen. Unterläßt man das, so ergibt sich ein vollkommen anderes Bild, wie das später an Hand der Zahlen gezeigt werden soll. Eine Berücksichtigung der ganz geringen in der Buttermilch enthaltenen Galaktosemengen erübrigt sich dagegen. Ebenso sind natürlich für die Lävulose keinerlei Korrekturen wegen unbeabsichtigter Zuführung in der Nahrung anzubringen.

3. Die folgenden Tabellen enthalten die Zahlenangaben im einzelnen. Bei der Galaktose ist die in der Nahrung enthaltene und die insgesamt zugeführte getrennt angegeben. Die Einzelwerte der Toleranz schwanken im allgemeinen nicht allzusehr um die Mittelwerte, wenn man von dem Kinde Lar. absehen will, das sowohl eine außergewöhnlich hohe Lävulose- wie Galaktosetoleranz zeigte. Im übrigen ist ersichtlich, daß die Schwankungsbreite der Werte bei den unreifen Kindern größer ist als bei den reifen. Eine Abhängigkeit der Toleranz von Dauer der Schwangerschaft, Gewicht oder Alter der Kinder ist nicht ersichtlich.

Nimmt man die Durchschnittswerte, so ergibt sich für die unreifen Kinder eine Galaktosetoleranz von 1,6 g, eine Lävulosetoleranz von 1,5 g, für die reif geborenen eine Galaktosetoleranz von 2,2 g, eine Lävulosetoleranz von 2,6 g pro Kilogramm Körpergewicht. Interessant ist es nun, die Toleranzquotienten für die beiden Kindergruppen miteinander zu vergleichen. In der Gruppe der unreif geborenen beträgt er $\frac{\text{Lävulose}}{\text{Galaktose}} = \frac{1{,}5}{1{,}6} = 0{,}9$, in der Gruppe der reif geborenen $\frac{2{,}6}{2{,}2} = 1{,}2$. Dabei könnten die Zahlen, die für die unreif geborenen Kinder erhalten wurden, sicherer erscheinen als die der reifen, da erstere an einem größeren Material gewonnen wurden. Doch wird diese zahlenmäßige Überlegenheit dadurch wieder ausgeglichen, daß im letzteren Falle die Abweichungen vom Mittelwert kleiner sind als im ersten. Man kann den Mittelwerten und damit auch den Quotienten wohl eine gleiche Sicherheit zusprechen.

Es soll hier gezeigt werden, zu welchen grundsätzlich anderen Ergebnissen man kommt, wenn man, vor allem bei den unreifen Kindern, nicht die in der Frauenmilch enthaltene Lactose mit berücksichtigt. Der Fehler wäre in der genannten Gruppe besonders groß gewesen, da diese Kinder immer relativ, in den meisten Fällen aber auch absolut größere Mengen Frauenmilch erhielten als die reif geborenen. Würde man unter diesen Bedingungen die Mittelwerte der Toleranzgrenzen berechnen, so erhielte man für die unreif geborenen eine Galaktosetoleranz von 1,2 g, eine Lävulosetoleranz von 1,6 g, für die reifen Kinder eine Galaktosetoleranz von 2,1 g, eine Lävulosetoleranz von 2,6 g pro

Tabelle 1. Unreif geborene Kinder.

Nr.	Name	Geburtsgewicht	Dauer der Gravidität	Ernährung in Gramm	Lävulosetoleranz pro kg	Gewicht am Tage der Bestimmung	Alter am Tage der Bestimmung	Galaktosetoleranz pro kg	Galaktose aus Lactose	Gewicht am Tage der Bestimmung	Alter am Tage der Bestimmung	Quotient Lävulose / Galaktose
		g	Mon.		g	g	Tage	g	g	g	Tage	
1	Heu. . .	890	7	F 170[1] Dubo 30	2,1	1250	36	1,75	0,45	1300	42	—
2	Wol. . .	1630	7	F 250 BM[2] 50	1,3	1580	12	1,35	0,55	1630	17	—
3	Günther Kni.	1580	norm.	F 150 BM 100	1,5	1700	15	1,4	0,5	1760	19	—
4	Lar. . .	1300	7	F 200 BM 160	3,2	2080	70	3,0	0,4	1940	62	—
5	Tha. . .	1450	7	F 200 Dubo 50	1,5	2130	42	1,55	0,35	2000	37	—
6	Knau. .	2300	7—8	F 150 BM 140	1,3	2220	14	1,3	0,3	2350	20	—
7	Schm. .	1900	7	F 150 BM 200	1,7	2230	29	1,5	0,4	2315	33	—
8	Rei. . .	1530	7	F 190 BM 230	1,7	2240	60	1,8	0,5	2280	65	—
9	Horst Kni.	2150	norm.	F 150 BM 250	0,9	2370	20	1,1	0,4	2450	23	—
10	Koc. . .	1820	„	F 250 BM 50	2,0	2570	68	2,4	0,7	2460	62	—
Mittelwerte					**1,5**			**1,6**				**0,9**

[1] F = Frauenmilch; [2] BM = Buttermilch.

Tabelle 2. Reif geborene Kinder.

Nr.	Name	Ernährung in Gramm	Lävulosetoleranz pro kg	Gewicht am Tage der Bestimmung	Alter am Tage der Bestimmung	Galaktosetoleranz pro kg	Galaktose aus Lactose	Gewicht am Tage der Bestimmung	Alter am Tage der Bestimmung	Quotient Lävulose / Galaktose
			g	g	Tage	g	g	g	Tage	
1	Wit.	F 100 BM 500	3,5	3710	24	2,6	0,1	3720	26	—
2	Bro.	F 100 BM 500	2,4	3730	60	2,2	0,2	3710	65	—
3	Haa.	F 100 BM 700	2,2	3920	71	2,1	0,2	3850	76	—
4	Ehl.	F 50 BM 750	2,4	4430	59	2,2	0,1	4600	63	—
5	Völ.	BM 800	2,5	5170	61	2,1	0	5350	88	—
Mittelwerte			**2,6**			**2,2**				**1,2**

Kilogramm. Die Quotienten wären für die unreifen Kinder $\frac{\text{Lävulose}}{\text{Galaktose}} = \frac{1,6}{1,2} = 1,3$, für die reifen Kinder $\frac{2,6}{2,1} = 1,2$, wären somit also praktisch gleich. In Wirklichkeit liegt es aber nicht so, daß die Toleranzgrenze von den unreifen zu den reifen Kindern in gleichem Maße ansteigt. Vielmehr zeigt sich, daß von einem unreifen Kinde im Durchschnitt eine relativ größere Menge Galaktose vertragen wird als Lävulose. Dieses Verhältnis kehrt sich bei den reifen Kindern um. Hier ist die tolerierte Lävulosemenge die größere. Der Anstieg der Galaktosetoleranz ist absolut kleiner, er beträgt 0,5 g, während die Lävulosetoleranz um 1 g steigt. Das Verhältnis der tolerierten Galaktose bei normalen und unreifen Kindern ist $\frac{2,2}{1,6} = 1,4$, für die Lävulose ist das Verhältnis $\frac{2,6}{1,5} = 1,7$.

Aufschlußreich ist ferner ein Vergleich dieser Werte mit den Zahlen, die im allgemeinen für die Zuckertoleranz von Erwachsenen angegeben werden. Bei den klinischen Toleranzprüfungen werden 40 g Galaktose und 100 g Lävulose als diejenigen Mengen angesehen, die von der Mehrzahl der normalen Erwachsenen mit einem Durchschnittsgewicht von 70 g ohne Zuckerausscheidung im Urin vertragen werden. Das ergibt, auf das Kilogramm Körpergewicht umgerechnet, für Galaktose 0,6 g, für Lävulose 1,45 g. Die relativen Toleranzgrenzen liegen also bedeutend tiefer als die der unreifen und reifen Kinder. Bildet man jedoch den Quotienten $\frac{\text{Lävulose}}{\text{Galaktose}} = \frac{1,45}{0,6} = 2,4$, so findet man ihn erheblich größer als die vorher errechnete, d. h. die Galaktosetoleranz ist bei weitem stärker gesunken als die Lävulosetoleranz, wie in der folgenden kleinen Tabelle noch einmal zusammenfassend dargestellt ist.

	Galaktose	Lävulose	$\frac{\text{Lävulose}}{\text{Galaktose}}$
Unreife Säuglinge	1,6 g	1,5 g	0,9
Reife Säuglinge	2,2 g	2,6 g	1,2
Erwachsene	0,6 g	1,45 g	2,4

Es ließ sich also zeigen, daß es möglich ist, in der Entwicklung der Leber eine verschieden schnelle Entwicklung zweier eng miteinander verwandter Teilfunktionen aufzuzeigen. Die Fähigkeit, Galaktose in Glykogen umzulagern, ist bei einem unreifen Kinde absolut und relativ weiter entwickelt als die Fähigkeit, die Lävulose in Glykogen umzulagern. Die in der pathologischen Physiologie der Erwachsenen erkannte Tatsache der Verschiedenheit dieser beiden Teilfunktionen läßt sich also bereits in der Entwicklung erweisen.

Bei teleologischer Betrachtung ist das Ergebnis der Untersuchung gut zu verstehen. Das Kohlehydrat, das der kindliche Organismus als erstes zu sich nimmt, ist die Lactose, bzw. sind ihre Spaltprodukte Galaktose und Glykose. Auf die Verarbeitung dieser Zucker muß also der Organismus des Säuglings eher eingestellt sein als auf die Verarbeitung der Fruktose, die in der Nahrung des Kindes erst später auftritt. Inwieweit sich entsprechendes auch für die Glykose erweisen ließe, ist mit der hier angewandten Methode nicht zu entscheiden, da die Nierenschwelle für die Glykose eine so außerordentlich hohe ist, daß eine Untersuchung der Glykoseausscheidung im Urin zu keinem Ergebnis führen kann. Zu diesen Untersuchungen müßte man sich also der Blutzuckerkurven bedienen.

4. Zusammenfassung. Bei der Untersuchung der Galaktose- und Lävulosetoleranz mit der Methode der Schwellenwertsbestimmung für die Urinausscheidung ergab sich für unreif geborene Kinder eine durchschnittliche Galaktosetoleranz von 1,6 g/kg, eine Lävulosetoleranz von 1,5 g/kg, für reif geborene Kinder eine Galaktosetoleranz von 2,2 g/kg, eine Lävulosetoleranz von 2,6 g/kg. Unreif geborene Kinder können also absolut und relativ größere Mengen Galaktose in der Leber verarbeiten als Lävulose, während für reif geborene Kinder dieses Verhältnis umgekehrt ist.

Hamburg, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Graz. — Vorstand: Professor Dr. *A. Reuss.*)

Ein Fall von malignem metastasierendem Sympathicoblastom.

Von

Dr. **Karl Rupilius,**

Assistent der Klinik.

(*Eingegangen am 6. November 1933.*)

Geschwülste des sympathischen Nervensystems sind in den letzten 40 Jahren schon des öfteren beschrieben worden. Vorerst war man sich noch nicht im klaren, daß diese meist rasch wachsenden, den Bauchraum ausfüllenden und unter Umständen zu Metastasen in verschiedenen anderen Organsystemen führenden Tumoren zum sympathischen Nervensystem gehören, sondern man hielt diese Geschwülste wegen ihres histologischen Aufbaues aus vorwiegend kleinen runden Zellen für Sarkome. Man sprach z. B. von Lymphosarkomen oder, wenn eine besondere Neigung zu Blutungen vorgelegen war, von „hämorrhagischem Sarkom" (*Bruck*). Die erste Beschreibung eines bösartigen Neuroblastoms des Sympathicus, die nach *Herxheimer* (welcher eine genaue Literaturübersicht der Fälle bis 1914 zusammengestellt hat) hierher gezählt werden kann, stammt aus dem Jahre 1880 von *Parker* und betrifft ein 5 Wochen altes Mädchen. Grundlegende Arbeiten über das Ganglioneurom als selbständige blastomatöse Geschwulst des Nervensystems, also als ektodermale Geschwulst, stammen von *Benecke*, *Knaus*, *Schmidt* um 1900. *Küster* hat u. a. die feinfaserige Substanz dieser Geschwülste färberisch als Gliagewebe erkannt und diese Geschwülste mit Recht vom Nervensystem abgeleitet.

Über die *Einteilung* und über die Benennung dieser Sympathicogeschwülste ist man sich freilich heute noch nicht einig, was hauptsächlich darauf zurückzuführen ist, daß die diese Tumoren aufbauenden Zellen von gänzlich unreifen Sympathicusbildungszellen über verschiedene Entwicklungsstufen bis zu ausgereiften Elementen variieren können. Die unreifen Sympathicusbildungszellen können sich, ihrer doppelten Entwicklungsmöglichkeit entsprechend, in chromaffine Zellen nach der einen oder Ganglienzellen nach der anderen Richtung ausbilden. Zwischen diesen beiden Extremen gibt es alle möglichen Übergangsformen von Zellen, welche allein oder bei gleichzeitigem Vorhandensein von Zellen ganz verschiedener Reife Geschwülste bilden (*Robertson*, *Olivecrona*, *Sommerfeldt*, *R. v. Fischer*, *Homma*, *Bülbring*, *Kopřiva*, *K. Friedrich*).

Um diese Geschwülste wenigstens einigermaßen übersichtlich reihen zu können, werden 3 Gruppen unterschieden:

1. Unausgereifte Formen (= Neuroblastoma sympathicum = Sympathicogonium + Sympathicoblastom).

2. Ausreifende Formen (= Ganglioneuroblastom), welche Formen nach *Fischer* noch weiterhin eine 4fache Unterteilung erfahren, und zwar in:

a) das Ganglioneuroma immaturum (welches vor allem aus Jugendformen von Sympathicuszellen besteht),

b) das Ganglioneuroma imperfectum, das außer Ganglienzellen auch einige ruhende Bildungszellenhaufen enthält,

c) das Neuroblastoma gangliocellulare, welches in einer sonst unreifen Geschwulst einige Ganglienzellen, vor allem aber Zellen mit geringerer Differenzierung und überstürztem Wachstum aufweist,

schließlich d) das wuchernde Ganglioneurom, bei dem die liegengebliebenen Sympathogonien von neuem zu wachsen anfangen und den Tumor infiltrieren. Die ersten zwei Arten erweisen sich als gutartig, die letzten als maligen.

3. Ausgereifte Formen (= reifes Ganglioneurom).

Die im Kindesalter vornehmlich vertretenen und fast nur im Kindesalter vorkommenden Geschwülste sind die bösartigen Neuroblastome und sind zu trennen von den gutartigen ausgereiften Formen, den Ganglioneuromen, die in jedem Lebensalter, vorwiegend aber beim Erwachsenen anzutreffen sind. Unter den bis jetzt in der Literatur beschriebenen über 30 Fällen von Neuroblastom stand der älteste Patient im Alter von 6 Jahren, mehr als 20 hatten noch nicht 1 Jahr, zum größten Teil noch nicht einmal 3 Monate erreicht (Berichte in der pädiatrischen Literatur der letzten Zeit von *Kwartin* and *Twiss*, *Meunier*, *Veen*, *Geisler* und *Schein* u. a.)[1]. Ein Ausnahmsfall, eine 37jährige Frau betreffend, wird von *Barnewitz* zu diesen unreifen Geschwülsten gerechnet.

Ganglioneuroblastome befallen auch ältere Kinder. Der älteste der in der Literatur beschriebenen Kranken war 16 Jahre alt. Ein 31 Jahre alter Patient wird von *Jaffé* auch hierher gezählt.

Was die genaue *Charakteristik der Neuroblastome* anlangt, so nehmen sie ihren Ausgangspunkt von der Nebenniere, vom Grenzstrang des Sympathicus oder von den sympathischen Ganglien und Paraganglien. Die Größe der Gewächse hängt von ihrer Wachstumsgeschwindigkeit sowie vom Lebensalter des Trägers ab und bewegt sich den Angaben nach zwischen Walnuß- und Kindskopfgröße. Es kommt nicht nur zur Kompression der Nachbarorgane, sondern auch zur Infiltration der umgebenden Gewebe und zum Einbruch in Gefäße; Geschwulst-

[1] Ein dem unseren in Vielem ähnlicher Fall wurde schon 1917 von *H. Herweg* aus der Münchener Kinderklinik beschrieben (Dissert., München 1917, R. Müller & Steinicke).

thromben sind keine Seltenheit. Während *Metastasen* der ausreifenden Formen (*Wahl, Heinrici*) selten sind, sind sie bei den unausgereiften nicht ungewöhnlich. Prädilektionsstellen für Metastasen sind: die Leber, die bei fast allen Fällen außerordentlich vergrößert und von zahlreichen Knoten durchsetzt ist, und die Lymphknoten, die auch fast immer ergriffen sind. Typisch sind ferner die Metastasen im Knochensystem, besonders im Schädel, vornehmlich in der Orbita. Lungenmetastasen sind selten, in der Milz wurden solche nur einmal gefunden (4 Jahre alter Knabe mit kindskopfgroßem Bauchtumor, mit Metastasen im Schädeldach, in den Rippen, den Hals- und Trachealdrüsen, mit weiteren Metastasen in Leber, Milz, Magenschleimhaut, Zwerchfell, Pleura, Zerstörung der rechten Nebenniere und des Pankreaskopfes. Der mikroskopische Befund charakteristisch für ein Neuroblastoma gangliocellulare. Veröffentlicht von *Bülbring*).

Als Fehldiagnosen kommen vornehmlich in Betracht: Hypernephrom, Lymphogranulomatose, Chlorom, Osteosarkom.

Bei dem *von uns* beobachteten 4jährigen Knaben Ha. Hu., dessen Familienanamnese keine erwähnenswerten Besonderheiten bietet, war der Einlieferung am 20. XII. 1932 ein gut halbjähriges Kranksein vorhergegangen. Angeblich nach der Mitte April erfolgten Kuhpockenimpfung soll der Knabe kränklich geworden sein, war im Juni einmal bei uns in ambulatorischer Behandlung wegen zeitweise auftretender Atemnot und Schmerzen in der Brust, bot damals aber keinen auffallend krankhaften Befund. Die Klagen über Gliederschmerzen nahmen zu. Zeitweise Temperaturen bis zu 38°, Appetitlosigkeit. Blutbild Juli 1932: Hämoglobinwert nach *Sahli* 45%, Weiße 9600, Rot 3100000, keine kernhaltigen Roten, keine Aniso- oder Poikilocytose. Differenzialbild: Jugendformen 5%, Stabkernige 6%, Segmentkernige 27%, Basophile 1%, Lymphocyten 52%, Monocyten 9%. Harn ohne pathologische Bestandteile. Keine Milz-, Leber- oder Drüsenschwellung.

Seit Anfang November ziemlich plötzlich aufgetretene Gelbsucht. Bläuliche Verfärbung der Haut der Augenhöhlengegend, Übelkeit, Schlafstörung, allmähliche Vergrößerung des Bauchumfanges, Bauchschmerzen. Der Stuhl vorerst regelmäßig und braun, jetzt silbergrau. Urin seit der Gelbsucht bierbraun, getrübt. Seit Oktober Schwerhörigkeit. Bisher mit Eisen und Biomalz behandelt.

Bei der *Aufnahme:* Geistig und in den Maßen entsprechend entwickelter, etwas untergewichtiger Knabe, große Mattigkeit, subfebril, gut ansprechbar, auffallend hochgradige ikterische Verfärbung der gesamten Körperhaut, braunrote diffuse Verfärbung der Augenlider, geringer Exophthalmus, rechts deutlicher als links. Auch die rechte Schläfengegend etwas vorgewölbt erscheinend. Ödem der ganzen Kopfschwarte, welches in den nächsten Tagen zunimmt. Leicht bläulich verfärbte Flecken an der rechten Wange. Fettpolster reduziert, Körperhaut kanariengelb verfärbt, Hautelastizität etwas vermindert, leichtes Ödem am Rücken, Knochen selbst weder druck- noch klopfempfindlich. Am Schädel sind fast über die ganze Konvexität durch die ödematöse Kopfschwarte undeutlich höckerige Erhebungen tastbar. Muskulatur ziemlich schwächlich entwickelt, Sinnesorgane ohne pathologischen Befund. Augenbewegungen frei, Pupillen weit, mit prompter Lichtreaktion, alle Reflexe gleich und gut auslösbar, keine meningealen Erscheinungen. Beiderseits am seitlichen Hals, am Kieferwinkel sowie supraclaviculär mehrere linsen- bis erbsengroße, harte, indolente Lymphdrüsen. Linsengroße Drüsen in den Achselhöhlen und Leistenbeugen. Herzdämpfung in

normalen Grenzen, an der Spitze systolisches Geräusch. Über den Lungen weder physiologisch noch röntgenologisch ein krankhafter Befund. Abdomen über Thoraxhöhe, Bauchdecke gespannt, freie Flüssigkeit im Bauch nachweisbar, Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen, druckschmerzhaft. Milz nicht sicher tastbar. Mund- und Rachen- sowie Conjunctivenschleimhaut blaßgelblich. Tonsillen bohnengroß, blaßrosa, Zähne stark cariös.

Harn sauer, bierbraun, mit Ausnahme eines positiven Acetonbefundes ohne krankhafte Bestandteile.

Blutuntersuchung: Hämoglobingehalt nach *Sahli* 20%, Weiße 10400, Rote 1200000 mit Anisocytose, Polichromasie und kernhaltigen Zellen. Differenzialbild der Weißen: Myelocyten 4%, Jugendliche 4%, Stabkernige 6%, Segmentkernige 58%, Lymphocyten 21%, Monocyten 7%.

Blutungszeit 8—9 Minuten, Blutgerinnungszeit 9 Minuten. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (Mikromethode *Linzenmaier*) für 18 mm 30 Minuten.

Elternblutwassermann negativ, Tuberkulin negativ, Augenhintergrundbefund (Prof. *Posseck*): Papillen beiderseits anämisch, keine Stauung, keine Blutung, Gefäße sehr dünn, mit stellenweise eingeschalteten weißen Streifen.

Aufnahmediagnose: Tumor mit Metastasen (Sitz in der vorderen Schädelhöhle?), Chlorom?, Lebermetastasen mit Stauungsikterus, Hydrops, hochgradige Anämie.

Lumbalpunktion ohne Zwischenfall, Druck sehr erhöht (über 500 mm Wasser), dauernd im Strahl abfließend, Liquor fast wasserklar, eine Spur gelblich verfärbt. Eiweißproben nach *Pandy* und *Nonne-Apelt* negativ, Zuckergehalt normal, 4/3 Lymphocyten, 80 ccm Liquor entfernt. Die gleichzeitig vorgenommene Encephalographie ergibt beiderseits symmetrisch mäßig vergrößerte Seitenventrikel mit glatter gleichmäßiger Begrenzung, keine besondere Oberflächenzeichnung des Gehirns.

Schädel-Röntgenaufnahme: Stellenweise Rarefikation der Spongiosa sowie mehrerer Stellen der inneren Schädelkapsel, vor allem im Bereiche der rechten Schläfengegend. Eine Knochenaufnahme der Tibien ergibt zarte Periostauflagerungen an manchen Stellen sowie eine geringe Rarefikation der Spongiosa des mittleren und proximalen Anteiles.

Unter rascher Verschlechterung des Allgemeinbefindens verfällt das Kind, die Ödeme an der Kopfschwarte und der Stirn nehmen zu, ebenso die bläuliche Verfärbung der Lider und der Blutungsfleck an der rechten Wange. Die Leber ist unverhältnismäßig groß, druckschmerzhaft, mit anscheinend glatter Oberfläche. Erbrechen mit Blutbeimischung. Am 23. XII. ist der Sahli-Wert auf 15% gesunken, Leukocyten 12000. Die therapeutischen Eingriffe (Bluttransfusion, 250 ccm vom Vater gespendet, Nateina-Kalkpräparate, beruhigende und schmerzstillende Mittel, Herz- und Kreislaufmedikamente) können den raschen Verfall bei Untertemperaturen und den Exitus am 6. Aufnahmetage nicht verhindern.

Dem *Obduktionsbefund* (Prof. *Beitzke*) entnehme ich nur die für dieses Thema in Betracht kommenden Befunde:

„... Die Kopfschwarte unregelmäßig dunkelrot, hellrot und gelb gefleckt. Schädeldach höckerig. Die Höcker teils von dunkelroter, teils von mehr hellroter Farbe, etwas weicher als die Knochensubstanz. Die Höcker nehmen fast die ganze Konvexität des Schädels ein. Nach Ablösung des Schädeldaches, das mit der Dura fest verwachsen ist, sieht man diese dunkelroten Höcker sich auch nach der Innenseite des Schädels vorwölben. ... Auch an der Schädelbasis sieht man eine Anzahl blauroter Knoten unter der Dura vorspringen, insbesondere am rechten großen Keilbeinflügel und Keilbeinkörper. Die Knoten wachsen in die Orbita hinein und ins rechte Felsenbein. Aufmeißelung ergibt, daß der Knochen

im rechten Felsenbein verjaucht ist und einen schmutzig-graugrünlichen Zerfall zeigt.

... In der Bauchhöhle etwa 1 Liter dünne rötliche Flüssigkeit. Bauchfell glatt.

... Die linken Cervicaldrüsen bis kleinbohnengroß, graurötlich. Die linken Supraclaviculardrüsen kirschkern- bis walnußgroß, am Schnitt dunkelrot und gelbrot gemasert. Milz 12,5 × 5,5 × 3 cm, dunkelrot, ziemlich fest.

... Die perigastrischen und peripankreatischen Drüsen zu einem fast mannsfaustgroßen Paket geschwollen, das am Schnitt teils dunkelrot, teils gelbrot, teils gelb aussieht. Das Paket drückt die großen Gallenwege zusammen und ist an der Leberpforte in sie eingebrochen. ... Leber 20 × 11 × 6,5 cm, dunkelgraugrün, fest, Läppchenzeichnung undeutlich; an der Oberfläche einzelne bis linsengroße blaßgelbgrünliche Herdchen. Pankreas teilweise von den geschwollenen Drüsen durchwachsen. Nebennieren o. B.

... Die inneren inguinalen und die Beckenlymphdrüsen bis über saubohnengroß, dunkelrot und gelbrot gefleckt. ... Lumbale Lymphdrüsen bis kirschkerngroß, von gleicher Beschaffenheit wie oben. Zahlreiche Rippen sind bis kleinfingerdick, von dunkelroten weichen Geschwulstmassen durchsetzt. Desgleichen ist das Mark vieler Wirbel von Geschwulstmassen durchwachsen. Auch im rechten Oberschenkel eine Anzahl derartiger Knoten".

Mikroskopisch: Die Tumoren bestehen aus einem feinfädigen netzartigen Stroma, in das zahlreiche Zellen eingelagert sind, größtenteils vom Aussehen der kleinen Lymphocyten. Daneben finden sich auch manchmal einzeln, manchmal in Gruppen etwas größere Zellen vom Aussehen der großen Lymphocyten. Ganz vereinzelt große Zellen mit 2—3 riesigen Kernen, so daß sie an Sternbergsche Riesenzellen erinnern. In die meisten Knoten (nicht die der Leber) sind außerdem rote Blutkörperchen gruppenweise in wechselnder Menge eingelagert. In der Leber außerdem schwerer Ikterus, namentlich wurstförmige Anhäufungen von Gallefarbstoff in den Gallecapillaren.

Diagnose: Malignes Sympathicoblastom mit Metastasen in den Retroperitonealdrüsen, in der Leber, im Skelet und in anderen Lymphdrüsen. Kompression des Ductus choledochus. Allgemeiner Ikterus.

Kurz zusammengefaßt handelt es sich bei unserem Fall um einen 4jährigen Knaben, der nach halbjährigem Kranksein unter Erscheinungen aufgenommen wird, die auf Tumormetastasen unter vornehmlicher Beteiligung des Schädelknochensystems hinweisen. Die hochgradige Schwellung der Leber mit allen Folgeerscheinungen einer beträchtlichen Stauung deutet auf Lebermetastasen, die Knochen- und Hautveränderungen am Schädel berechtigen die Vermutungsdiagnose Chlorom, wofür die Blässe der Hautdecken und Schleimhäute, die Drüsenschwellungen, die Erscheinungen der hämorrhagischen Diathese sowie die parostalen Wucherungen sprechen. Allerdings erlaubt die genaue Beurteilung des Blutbildes nur die Annahme einer schweren Anämie, jedoch nicht einer leukämischen Erkrankung.

Lumbalpunktion und Encephalographie ergeben nichts Auffallendes, auch spricht der Augenspiegelbefund nicht für eine Erhöhung des Hirndruckes. Nach kurzdauerndem Temperaturanstieg treten Untertemperaturen auf, die Stauungserscheinungen im Abdomen nehmen

ebenso wie die dadurch bedingten Beschwerden zu, der Hämoglobinwert sinkt weiter. Trotz raschen Verfalles des Kräftezustandes ist das Kind aber bis zum Schluß bei Bewußtsein.

Die Autopsie nach dem rasch eingetretenen Exitus ergibt ein malignes Sympathicoblastom im Mittelbauch mit sehr stark geschwollenen, die Umgebung, vor allem den Ductus choledochus komprimierenden, perigastrischen und peripankreatischen Drüsen, mit verdrängendem, aber auch die Umgebung durchwachsendem Charakter. Reichlich Metastasen in anderen Lymphdrüsen, in der Leber und in verschiedenen Skeletteilen, vornehmlich im Schädel.

Literaturverzeichnis.

Barnewitz, Frankf. Z. Path. **26** (1922). — *Benecke*, Beitr. path. Anat. **30**, 1. — *Bruck*, Jb. Kinderheilk. **62** (1905). — *Bülbring*, Virchows Arch. **268** (1928). — *Fischer*, Frankf. Z. Path. **28**, 603 (1922). — *Friedrich*, Zbl. Path. **55**, 84 (1932). — *Geisler* u. *Schein*, Arch. Kinderheilk. **91**, 54 (1930). — *Heinrici*, Zbl. Path. **57** (1933). — *Herxheimer*, Beitr. path. Anat. **57**, 112 (1914). — *Homma*, Beitr. path. Anat. **72**, 322 (1924). — *Jaffé*, Beitr. path. Anat. **65** (1919). — *Knaus*, Virchows Arch. **262**, 157. — *Kopřiva*, Frankf. Z. Path. **37**, 348 (1929). — *Küster*, Virchows Arch. **180** (1905). — *Kwartin* and *Twiss*, Amer. J. Dis. Childr. **34**, 61 (1927). — *Meunier*, Arch. Méd. Enf. **30**, 569 (1927). — *Parker*, zit. *Bülbring*. — *Olivecrona*, Virchows Arch. **226**, 1 (1919). — *Robertson*, Virchows Arch. **220**, 147 (1915). — *Schmidt*, Virchows Arch. **155**, 557. — *Sommerfeldt*, Zbl. Path. **30**, 641 (1920). — *Veen*, Jb. Kinderheilk. **122**, 214 (1928). — *Wahl*, J. med. Res. **30**, 205 (1914).

Graz, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Marburger Kinderklinik.)

Beiträge zur Verdauungsphysiologie des Säuglings.
XVII. Der Gallenaktivator der Prolipase der Frauenmilch.

Von

E. Freudenberg (Marburg).

Mit 1 Textabbildung.

(*Eingegangen am 9. November 1933.*)

Wie in der ersten Untersuchung der vorliegenden Reihe gezeigt wurde, gibt es zwei physiologische Aktivatoren der Frauenmilchprolipase, die unter gewissen Bedingungen im Magensaft der Säuglinge vorkommende Lipokinase und die Galle. Als Träger der aktivierenden Eigenschaft der letzteren waren die Gallensäuren angesprochen worden. Die Berechtigung hierzu gaben 2 Tatsachen: die durch von *Fürth* und *Schütz*[1] gefundene Steigerung der Leistung der Pankreaslipase durch Gallensäuren, welche *Magnus*[2] bestätigte, sowie die kräftige Aktivierung der Frauenmilchlipase durch ein Handelspräparat der Firma Kahlbaum, das den Namen „Natrium taurocholicum" führt.

Zum Vergleich mit der Pankreaslipase ist zu bemerken, daß die Verhältnisse bei der Frauenmilchlipase doch grundsätzlich anders liegen, insofern als diese beim Fehlen von Galle bzw. Lipokinase völlig unwirksam bleibt, während die Pankreaslipase auch ohne Galle ein wenn auch schwächeres Spaltungsvermögen für Fette zeigt. *H. Donath*[3] folgert aus ihren Versuchen, daß die Cholate die Spontanaktivierung der Pankreaslipase beschleunigen. Frauenmilchlipase unterliegt aber nicht der Spontanaktivierung. Aus diesem Grunde können die Aktivierungsvorgänge der beiden Fermente, die durch Gallensäuren erzielt werden, nicht einander gleichgesetzt werden. Das obenerwähnte käufliche Gallensäurepräparat andererseits ist ein sehr unreines Produkt, keineswegs ein chemisch reines Natriumsalz der Taurocholsäure, wie eine nähere Untersuchung zeigte. Neben etwas Taurocholsäure sind Gallenpigmente, eine Reihe anderer Gallensäuren und Fettsäuren in ihm vorhanden.

Aus diesen Gründen schien es erwünscht, mit gut gereinigten Gallensäuren die Frage der Aktivierung der Prolipase erneut zu prüfen. Anfänglich stellten sich hierbei erhebliche Schwierigkeiten in den Weg, die darauf beruhten, daß geringe Beimengungen einer Gallensäure zur anderen auch nach wiederholten Krystallisationen vorkamen. Wenn eine wirksame Substanz eine unwirksame begleitete, konnten durch dieses Verhalten Irrtümer hinsichtlich des Aktivierungsvermögens ent-

stehen. Mittels Schmelzpunktbestimmungen, Beobachtung der Krystallform, bei den gepaarten Gallensäuren außerdem durch Schwefel- und Stickstoffbestimmungen, ferner stets durch Kontrolle der Präparate mittels der bekannten qualitativen Reaktionen der einzelnen Gallensäuren mußte daher jedes einzelne Produkt sorgfältig geprüft werden. Einwandfreie Präparate wurden erst nach mehrmonatiger Beschäftigung mit den vorliegenden chemischen Aufgaben erzielt.

Einen Anhalt für die Frage, ob in einem Präparat Verunreinigungen vorlagen, bot auch die quantitative Verfolgung des Aktivierungsvermögens. Es zeigte sich, daß bei den gut aktivierenden Gallensäuren 20 mg fast schon die völlige Aktivierung der in 5 ccm Frauenmilch vorhandenen Menge an Prolipase bei p_H 7 und 37° erzielen. Wird die genannte Menge von Gallensäuren stufenweise vermindert, so ändert sich bei einem kritischen Betrage nicht nur der Endwert der erreichbaren Fettspaltung, sondern auch die Form der Spaltungskurve, die statt konvex zur Abszisse konkav verläuft. Aktivierungen, die sich erst bei Mengen über 20 mg zeigen, oder die bei 20 mg die konkave Kurvenform darbieten, sind verdächtig, durch beigemengte Verunreinigungen bewirkt zu sein (s. Abb. 1).

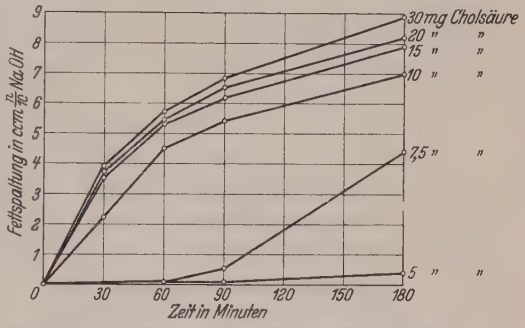


Abb. 1. Aktivierung der in 5 ccm Frauenmilch enthaltenen Prolipase durch steigende Mengen chemisch reiner Cholsäure.

Mehrfach wurde auch die Beobachtung gemacht, daß nach den angegebenen Prüfungsverfahren scheinbar reine Präparate inaktiv oder sehr wenig wirksam waren, sich aber nach mehrfachem Umkrystallisieren voll wirksam zeigten. Hier bleibt wohl nur der Schluß übrig, daß der Beobachtung entgangene kleine Mengen hemmender Begleitstoffe entfernt wurden.

Methodik.

Die zu prüfende Substanz wurde in 1—2 ccm $^n/_{10}$ Natronlauge gelöst und mit 5 ccm Frauenmilch in einem besonders weiten Reagensrohr gemischt. Hierzu kamen 10 ccm Kuhmilch, die durch Auflösen von Edelweiß-Trockenmilchpulver zu 12% in Wasser erhalten wurden. Bei Anwesenheit der Kuhmilch ergeben sich größere Ausschläge. Dann wurden einige Tropfen Neutralrot zugesetzt und sogleich so viel Natronlauge beigefügt, bis der Farbumschlag in Gelb erfolgte. Hierauf kamen die Röhrchen in ein Wasserbad von 37°, das in den Thermostaten eingestellt wurde. Die Farbkontrolle wurde mittels eines parallel angesetz-

ten Röhrchens ausgeübt, dessen Frauenmilchanteil vorher gekocht war. Man titriert bei der nun folgenden Fettspaltung immer auf den Farbton dieses Röhrchens. Weiterhin wurde stets ein Röhrchen angesetzt, bei welchem 20 mg des Kahlbaum-Präparates „Natrium-Taurocholicum" als Aktivator dienten. Dies hat darin seinen Grund, daß die Profermentmenge in den Frauenmilchproben natürlich schwankt. Der letztgenannte Ansatz dient als Standardwert, an dem der zu prüfende Stoff gemessen wird. Es wird angegeben, wieviel Prozent der durch 20 mg des Kahlbaum-Präparates bewirkten Spaltung durch das zu prüfende Präparat erreichbar sind.

Auf eine Beschreibung der Darstellungsmethoden bei den einzelnen Gallensäuren kann aus Gründen der Raumersparnis nicht eingegangen werden. Ich verweise auf das Handbuch von *Hoppe-Seyler* und *Thierfelder*[4], wo weitere Literatur nachgewiesen ist.

Aktivierung durch Gallensäuren.

Es handelt sich in der folgenden Zusammenstellung um Aktivierung von 5 ccm Frauenmilch durch 20 mg der angeführten Stoffe in Prozent der Aktivierungsleistung der gleichen Menge derselben Frauenmilch durch 20 mg Kahlbaum-Präparat, für welche der Wert 100 eingesetzt ist.

Nr.	Name des Präparates	Herkunft	Aktivierung in %
1	Cholsäure	Selbst dargestellt aus Rindergalle	106
2	„	durch Spaltung aus Glykocholsäure selbst dargestellt	97
3	„	Firma Riedel, mehrfach umkrystallisiertes Präparat	88—103
4	Eisessig-Desoxycholsäure . .	Präp. von Prof. *Schenk*, Leipzig	70
5	Desoxycholsäure	aus 4. dargestellt	78
6	Ölsäure-Desoxycholsäure . . .	aus 5. dargestellt	66
7	Alkohol-Desoxychölsäure . .	aus 5. dargestellt.	44
8	Anthropo-Desoxycholsäure (= Chenodesoxycholsäure)	Aus Menschengalle selbst dargestellt	95
9	Glykocholsäure	Selbst dargestellt aus Rindergalle.	103
10	Glykocholeinsäure	Aus dem Kahlbaum-Präp. isoliert	79
11	Taurocholsäure	desgl.	104
12	Lithocholsäure	Präp. v. Prof. *Wieland*, München.	0
13	Dehydrocholsäure	Präp. der Firma Riedel	0
14	Scymnol	Präp. v. Prof. *Windaus*, Göttingen	98
15	Bufotalin	Präp. des Pharm. Inst. in Marburg	Spur
16	Cholesterin	Merckssches Handelspräparat	0

Wie ersichtlich, sind die Cholsäure und die von dieser abgeleiteten gekoppelten Gallensäuren Glykocholsäure und Taurocholsäure voll aktiv, etwas schwächer die Desoxycholsäure. Die Choleinsäuren, welche durch Addition von Fettsäuren oder Alkohol zur Desoxycholsäure ent-

stehen, zeigen noch etwas geringeres Leistungsvermögen, besonders die Alkoholverbindungen. Daß die Lithocholsäure unwirksam ist, rührt nicht von der relativ geringen Löslichkeit ihres Natriumsalzes her. Die Lösung dieser Säure wurde durch verdünntes Ammoniak erreicht, in einem weiteren Ansatz dadurch, daß die ätherische Lösung der Lithocholsäure unter Rühren in die heiße Kuhmilch eingegossen, und der Äther durch andauerndes Rühren verjagt wurde. Die letztgenannte Gallensäure kommt nur in geringem Betrage vor und ist hierdurch ohne physiologische Bedeutung für das vorliegende Problem. Dagegen spielt die Anthropo-Desoxycholsäure, welche der Cheno-Desoxycholsäure der Gänsegalle entspricht, nach *Wieland*[5] in quantitativer Hinsicht eine bedeutendere Rolle in der Menschengalle. Es ist daher wichtig, daß mit ihr ein weiterer Aktivator der Prolipase nachgewiesen ist.

Es ist somit festgestellt, daß die in der menschlichen Galle quantitativ am meisten hervortretenden Gallensäuren sämtlich die Prolipase der Frauenmilch aktivieren. Da die angeführten Gallensäuren sich in zahlreichen Tiergallen vorfinden, so gilt für diese Entsprechendes.

Scymnol vertritt in der Haifischgalle die Gallensäuren der höheren Wirbeltiere, denen es chemisch nahesteht. Es übt volle Aktivatorfunktion aus. Das Krötengift Bufotalin, das ebenfalls mit den Gallensäuren verwandt sein soll, wurde nur in einem Versuch geprüft, weil nur eine sehr geringe Menge zur Verfügung stand. Es aktivierte nur spurenhaft. Cholesterin aktivierte gar nicht.

Aktivierung durch natürliche Galle.

Um zu prüfen, in welchen Mengen natürliche Galle die Prolipase aktiviert, wurden die folgenden Versuche unternommen:

Material	Menge ccm	Aktivierung in %
Duodenalsaft vom Säugling, erhitzt	1	0
desgl.	2	6
desgl.	5	60
Choledochusgalle von chirurgischer Drainage	1	0
desgl.	5	37
Menschl. Blasengalle, operativ gewonnen	0,5	103
Menschl. Leichengalle, steril, durch Punktion	0,5	110

Wie ersichtlich, wirken Duodenalsaft, der zur Zerstörung der Pankreaslipase sorgfältig erhitzt wurde, und Choledochusgalle nur dann aktivierend, wenn sie in größerer Menge der Frauenmilch zugesetzt werden. Auch dann sind nicht 100% Aktivierung erreichbar. Man könnte nach dem Aktivierungsgrade abschätzen, daß die Choledochusgalle in 5 ccm etwa 7 mg aktive Gallensäure enthielt, mithin 0,14%. Die Analysen von menschlichen Fistelgallen geben nach *Babkin*[6] Zahlen

von 0,22 bis 1,82% Gallensäure. Da die untersuchte Choledochusgalle nur 1,4% Trockensubstanz enthielt, war sie offenbar besonders verdünnt. Diejenigen Autoren, welche durch Analyse höhere Gehalte der Fistelgalle an Gallensäuren fanden, stellten auch höhere Trockengehalte, und zwar bis zu 3,54%, fest, während niedere Gallensäurewerte mit tieferliegenden Trockensubstanzgehalten einhergehen.

Es ist mithin ersichtlich, daß das Verfahren eine grobe Mengenschätzung der in einer gallehaltigen Flüssigkeit vorhandenen Gallensäuren gestattet. Es ist ohne weiteres zu erkennen, daß der Gehalt der Blasengalle an aktivierenden Gallensäuren mehr als 10mal so hoch sein muß als in der Lebergalle, schätzungsweise 20—30 mg Cholsäure entsprechend in 0,5 ccm oder 4—6%. In dieser Größenordnung, teilweise auch noch höher, liegen tatsächlich die für menschliche Blasengalle analytisch gefundenen Werte (vgl. *Babkin*[6], S. 636).

Schließlich wurde eine Reihe von tierischen Blasengallen auf ihr Vermögen, die Frauenmilchprolipase zu aktivieren, untersucht. Die Versuche sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Aktivierung der in 5 ccm Frauenmilch vorhandenen Menge Prolipase durch 0,5 ccm Blasengalle in Prozent der Aktivierung durch 20 mg des Kahlbaum-Präparates.

Rindergalle	125	Hühnergalle	121
Kälbergalle	109	Entengalle	113
Hammelgalle	81	Hechtgalle	25
Kaninchengalle	117	Haifischgalle	119
Schweinegalle	88	Steinbuttgalle	119
Gänsegalle	132		

Wie ersichtlich ist, aktivieren die Blasengallen der untersuchten Säugetiere und Vögel sämtlich. Bei der Hechtgalle ist die Wirkung sehr viel schwächer, sie kam auch mit einer zur Abszisse stark konkaven Kurve, d. h. mit zeitlicher Verzögerung, zur Geltung. Hier muß der Gehalt an aktiver Gallensäure sicher weniger als 10 mg, schätzungsweise 5—6 mg in 0,5 ccm, d. h. nur 1—1,2%, betragen haben. Die Haifischgalle und Steinbuttgalle* dagegen sind voll aktiv. In der verseiften Haifischgalle konnte Cholsäure nicht nachgewiesen werden. Das als sehr wirksam befundene Scymnol (s. oben) übt also hier die Aktivatoreigenschaft in der Galle aus.

Es sei bemerkt, daß in der Hammelgalle als einziger der untersuchten Tiergallen die Fettspaltung nach dem Kochen bedeutend geringer war, nämlich nur die Hälfte, als in der rohen Galle, in der sie 161% betrug. Sonst ist diese Differenz sehr geringfügig. Die Hammelgalle bewirkt auch in der lipasefreien Kuhmilch kräftige Fettspaltung. Sie enthält

* Dieses Material konnte ich durch die Staatliche biologische Anstalt in Helgoland erhalten, wofür ich deren Leitung zu Dank verpflichtet bin.

also selbst eine Lipase. Die Fehlerquelle einer Beimischung von Pankreassaft wurde dadurch ausgeschlossen, daß nachgewiesen wurde, daß die untersuchte Hammelgalle frei von Tryptase war. Daß die Lebern der Säugetiere Lipase enthalten, ist eine längst bekannte Tatsache. Diese Lipasen sind aber zellständig. Nur in der Hammelgalle liefert die Leber ein „Ektoferment".

Zusammenfassung.

1. Es wird gezeigt, daß die Prolipase der Frauenmilch ziemlich gleichartig durch Cholsäure, Taurocholsäure, Glykocholsäure, Desoxycholsäure, Anthropo-Desoxycholsäure und in verschiedenem Maße von den verschiedenen Choleinsäuren sowie durch Scymnol, nicht aber durch Lithocholsäure und Dehydrocholsäure aktiviert wird. Das Krötengift Bufotalin, das den Gallensäuren chemisch verwandt sein soll, aktiviert nur spurenhaft, Cholesterin gar nicht.

2. Das Aktivierungsvermögen von erhitztem menschlichem Duodenalsaft, von menschlicher Choledochusgalle und menschlicher Blasengalle wird untersucht. Es ist in dieser letzteren viel stärker als in jenen. Auf Grund ihres Aktivierungsvermögens und durch Vergleich mit Kurvenscharen der Cholsäureaktivierung kann der Gehalt einer gallehaltigen Flüssigkeit an Gallensäuren annähernd abgeschätzt werden. Entsprechend den Analysenbefunden wird so ein etwa 10—15facher Gehalt der Blasengalle gegenüber der Lebergalle ermittelt.

3. Die Blasengalle von Säugetieren und Vögeln aktiviert die Prolipase der Frauenmilch durchweg gut. Hechtgalle tut dies bedeutend weniger, Haifischgalle und Steinbuttgalle dagegen so gut wie Säuger- und Vogelgalle. Beim Haifisch vertritt Scymnol die Gallensäuren der höheren Wirbeltiere in der Aktivierung.

4. In der Hammelgalle als einziger der zur Untersuchung gelangten Galleflüssigkeiten von Wirbeltieren wurde eine kräftig wirkende Lipase gefunden.

Ich bin Herrn Prof. *Schenk*-Leipzig, Herrn Prof. *Wieland*-München und Herrn Prof. *Windaus*-Göttingen sowie Herrn Prof. *Baur*-Marburg und der Firma Riedel-Berlin für die Überlassung wertvoller Präparate zu großem Danke verpflichtet.

Literaturverzeichnis.

[1] *von Fürth* u. *Schütz*, Beitr. chem. Physiol. u. Path. **9** (1906). — [2] *Magnus*, Hoppe-Seylers Z. **48** (1906). — [3] *Donath, H.*, Beitr. chem. Physiol. u. Path. **10** (1907). — [4] *Hoppe-Seyler-Thierfelder*, Handbuch. 9. Aufl. Berlin: Verlag Julius Springer 1924. — [5] *Wieland* und *Revercy*, Hoppe-Seylers Z. **140** (1924). — [6] *Babkin*, Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Berlin: Verlag Julius Springer 1928.

Marburg i. Hessen, Kaffweg 14.

Zur Bewertung von Größe, Gewicht und Brustumfang bei Kindern und Jugendlichen.

Bemerkungen zu der in Heft 4 dieser Zeitschrift erschienenen „Tafel zur Bewertung von Größe, Gewicht und Brustumfang der Kinder und Jugendlichen" von Prof. Dr. Eugen Schlesinger.

Von

W. Kornfeld.

(*Eingegangen am 6. November 1933.*)

In der Besprechung der von *Schlesinger* mitgeteilten Tafel erwähnt der Autor, daß die Werte der *Pirquet-Camerer*-Tabelle für die heutigen Verhältnisse nicht mehr zutreffend seien und daß auch die von mir 1929 mitgeteilten Werte nicht mehr dem jetzigen Kindermaterial entsprechen. Seither waren aber von mir in der Wien. klin. Wschr. **1933**, H. 22, nach einem am 17. III. 1933 in der Gesellschaft der Ärzte in Wien gehaltenen Vortrage teils nach eigenen Untersuchungen, vor allem aber unter Verwertung der in der neuen Literatur mitgeteilten Befunde neue Normalwerte für Größe und Gewicht bei Knaben und Mädchen aller Altersstufen mitgeteilt worden. Diese neueren Werte, welche den von *Schlesinger* mitgeteilten in den meisten Gebieten zumindest sehr nahe liegen, wurden auch einer Neuauflage des *Pirquet*schen Meßbandes zugrunde gelegt, die im April d. J. im Verlage Odelga, Wien, erschienen ist.

Was die von *Schlesinger* mitgeteilten Werte für den Brustumfang betrifft, so erscheinen mir die Zahlen für das Kleinkindesalter auffallend niedrig und ich möchte für diese Altersstufen nach meinen Erfahrungen eher an den von mir seinerzeit in der „Kinderärztlichen Praxis" (**3**, H. 2) mitgeteilten Werten festhalten, die für das 2. bis 10. Lebensjahr durchwegs um etwa 2 cm höher liegen. Auch erscheint mir der Unterschied der Normalwerte für den Brustumfang zwischen Knaben und Mädchen bei *Schlesinger* zu groß und insbesondere für das 1. und 2. Lebensjahr finde ich auch nach neueren, noch nicht publizierten Untersuchungen bei Mädchen wesentlich (um 2—3 cm) höhere Normalwerte als die von *Schlesinger* mitgeteilten. Für ältere Knaben und Mädchen halte ich selbst nach neueren Untersuchungen die von mir seinerzeit angenommenen Werte des normalen Brustumfanges für zu niedrig und glaube sogar, daß die richtigen Normalwerte eher noch oberhalb der schon von *Schlesinger* eingesetzten höheren Zahlen liegen dürften. Ferner wundert es mich, daß *Schlesinger* in der Zeit der Überkreuzung der Wachstumskurven nicht bei Mädchen höhere Brustumfangswerte angibt als bei Knaben. Mein eigenes Material erlaubt mir in diesem Punkte zwar bisher keine sichere Entscheidung, doch erscheint mir eine vorübergehende, ziemlich beträchtliche Überholung der Knabenwerte durch die Mädchenwerte, wie sie auch beispielsweise in den Tabellen von *Kaup* zum Ausdruck kommt, sehr wahrscheinlich.

Wien IX, Lazarettgasse 14.

Kleine Mitteilungen und Kasuistik.

(Aus der Königl. Universitätskinderklinik in Zagreb. — Vorstand: Professor Dr. *E. Mayerhofer*.)

Annuläre Hautblutungen bei einem Falle von infantiler Akrodynie (Feer).

Von

Dr. **Br. Dragišić,**

Assistent der Kinderklinik.

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 8. November 1933.*)

Blutungen stellen bei infantiler Akrodynie eine äußerst seltene Erscheinung dar. Bis jetzt sind bei dieser Krankheitsgruppe nur 3 Fälle von Blutungen beschrieben (*Deuber*), und zwar aus Mund und Nase, sowie episklerale und orbitale Blutungen. Aber *Hautblutungen* fand ich in der mir zugänglichen Literatur über infantile Akrodynie überhaupt noch nicht erwähnt. Insbesondere stellen sie in der Symptomatologie der sog. *Feer*schen Neurose ein Novum dar, weshalb ich über den folgenden Fall in Kürze berichten will.

I. M., 3jähriger Knabe, wurde am 26. VI. 1933 mit folgender *Anamnese* aufgenommen: 2. Geburt, stammt aus einer nervösen Familie; ausgetragen, 7 Monate an der Brust ernährt; vom 10. Monat an Beinahrung, Dentition im 6. Monate; im 18. Monate zu gehen angefangen. Von den Kinderkrankheiten nur Diphtherie durchgemacht; wegen Rachitis in ärztlicher Behandlung gewesen. Die Eltern bringen das Kind, weil Patient seit 1 Monate sehr stark schwitzt, sowie sehr unruhig und verdrießlich ist. Patient hat subfebrile Temperaturen, geht sehr ungern und ermüdet leicht. Er schläft schlecht, erwacht 10—15mal in *einer* Nacht. Das Schwitzen ist so stark, daß das Hemd 4—5mal im Tag gewechselt werden muß. Das Kind hat ein starkes Durstgefühl.

Status praesens vom 26. VI. 1933. Verdrossene Stimmung, weinerlich. Auf den ersten Blick fällt ein profuses Schwitzen auf. Die Bettwäsche wird ganz naß vom Schweiß. Die ganze Körperhaut ist auffallend feucht, beide Hände und Füße sind cyanotisch, naßkalt. Sogar die Haare am Kopfe sind naß. Auf der übrigen Körperhaut, besonders des Rumpfes, ausgebreitete Erytheme in Form von Miliaria rubra, die sich auch auf beide Inguinalgegenden und auf die unteren Gliedmaßen ausdehnen.

Es besteht ein starker Juckreiz, besonders an den Stellen der Erytheme. Die Mundschleimhaut ist intensiv rot, außerdem ist eine starke Salivation vorhanden. Pulsfrequenz erhöht, 150 in der Minute, der Blutdruck 120 mm Hg. Motilität ist stark vermindert, schwere Muskelhypotonie. Tremor. Die Patellarreflexe erhöht, Cremaster- und Bauchdeckenreflexe lebhaft.

Blutbefund: Sahli 75%; Rote 4860000; Weiße 10800; Neutroph. 53%; Lymphocyten 43%; Monocyten 4%, Eosinophile 0.

Von 1400 ccm aufgenommener Flüssigkeit schied das Kind innerhalb von 24 Stunden 500 ccm im Urin aus, bei einem spez. Gew. von 1020. Die Temperatur subfebril.

Verlauf: Am 28. VI. starker Juckreiz an den Handtellern. Am 2. VII. ein fleckiges Erythem an denselben Stellen und an der Dorsalfläche der Finger; auf dem Rumpfe ausgedehnte Excoriationen (Kratzeffekte). 5. VII. Erytheme auch an den Fußsohlen. Am 7. VII. beginnt eine *feuchte* (macerative) Schuppung der Epidermis in größeren und kleineren Lamellen. Das Kind wird noch mehr weinerlich, Juckreiz noch stärker; es entwickelt sich vor unseren Augen das volle klassische Bild der infantilen Akrodynie-(*Feer*). Medikamentös bekommt das Kind Bellafolin-Sandoz. *Am 34. Tag — auf der Höhe der Erkrankung — fand ich folgende*

Abb. 1. Kreisförmige Blutung am linken Oberschenkel.

Erscheinungen: Auf dem linken Unterschenkel, und zwar auf der Vorderseite der Tibia 3 Fingerbreiten oberhalb des Fußgelenkes befindet sich in der Haut eine annuläre Blutung, 3 × 3 cm im Durchmesser, mit einem roten Grenzstreifen auf der Außen- und einem blauen auf der Innenseite. In der *Mitte* dieses eigentümlichen Kreises ist im Kontraste zum Grenzkreise die Haut völlig unverändert. Die Ränder dieser kreisförmigen Blutungen sind über die normale Hautfläche etwas erhaben. Ebenso befindet sich auf dem linken Oberschenkel (unteres Drittel) eine ebenso große ringförmige Hautblutung mit bläulicher Begrenzung an den Rändern. Auf dem *rechten Oberarme* eine ähnliche kreisförmige Hautblutung im Durchmesser von 2 × 2 cm mit einem roten Begrenzungsstreifen auf der Außenseite und einem bläulichen auf der Innenseite. Auch auf dem *rechten Unterarm* eine ringförmige Blutung derselben Größe, aber mit einem einzigen roten Grenzstreifen, der stark über die Hautfläche prominiert. *Auf dem Brustbein* befindet sich ebenso eine ringförmige Blutung von etwa 1 × 1 cm Durchmesser. *Beide Wangen* sind geschwollen, blutunterlaufen; auch hier bemerkt man die *ringförmige*

Form der Hautblutungen. Neben den eben beschriebenen Erscheinungen befinden sich noch Blutungen auf der Oberlippe, auf dem Kinn, der Stirn und zwischen den beiderseitigen oberen Orbitalrändern. Alle diese Hautblutungen sind *plötzlich*, über Nacht sozusagen „aufgeschossen" und bilden mit ihren streng kreisförmigen, bläulich und rot schimmernden Ringen einen ganz ungewöhnlichen Anblick. Am Tage nach dieser plötzlichen Eruption verlieren die Blutungsgirlanden im Gesichte ihre ursprüngliche Intensität, während die Blutungskreise auf den Extremi-

Abb. 2. Kreisförmige Blutung am linken Unterschenkel und Blutungsgirlanden im Gesichte.

täten sich sogar noch weiter verstärken. Später nehmen die Blutungskreise über Gelb und Grün alle Farbennuancen des ausgetretenen Blutfarbstoffes an, um nach weiteren 10 Tagen sämtlich spurlos zu verschwinden.

Da die *kinderärztlichen* Berichterstatter über die infantile Akrodynie und auch *Feer* selbst in der Beschreibung der seinen Namen tragenden Neurose solche girlanden- und kreisförmige Hautblutungen noch nicht erwähnen, sah ich mich genötigt, nach anderen Analogien außerhalb der pädiatrischen Literatur zu suchen. Ich fand sie in der dermatologischen Literatur. So beschrieb z. B. *Majocchi* (1896) unter

dem Namen „*Purpura annularis teleangiectodes*“ eine Erkrankung, welche durch rosa und lividrosa Flecken, gebildet von capillären Ektasien mit nachfolgenden Hämorrhagien, charakterisiert ist. Die Flecken zeigen exzentrisches Wachstum, so daß eine *Ringform* entsteht, und eine symmetrische Anordnung. Was die Lokalisation anbelangt, sitzen sie besonders auf den unteren Extremitäten, in der Gluteal- und Lumbalgegend, *nie aber im Gesicht.* Ferner schreibt auch *Hammer* über sog., „*neurotische Hämorrhagien*“, „welche als angioparalytische oder auch angioerethische infolge einer irritativen dilatatorischen Hämorrhagie auftreten“. Auch *Sack* erwähnt in seiner Arbeit „Psyche und Haut“ und zwar in dem Abschnitte „*direkte Beziehungen der Haut zum vegetativen System*“ die „*psychogenen Hautblutungen*“. Ebenso beschreibt *Müller* bei seinen capillarmikroskopischen Studien der Vasoneurosen spontane Blutungen, die gewöhnlich an den Extremitäten lokalisiert sind. Nach *Schindler* ist die spontane Ekchymose eines der *häufigsten* vasomotorischen Symptome der hysterisch-psychopathischen Konstitution. Solche Ekchymosen sitzen vor allem auf dem Unterschenkel, Oberschenkel, seltener auf den Armen und an der Brust. Was die Größe anbelangt, ist sie verschieden und variiert von Zehnpfennig- bis Fünfmarkstückgröße. Ihre Form ist rundlich. Interessant sind die Befunde von *Brill* bei essentieller Hypertonie und *Akrocyanose,* betreffend die Capillarverhältnisse, die dieser Autor als „Dysharmonie“ in der Funktion des Zirkulationsapparates bezeichnet. Die von mir hier beschriebenen Hautblutungen bei der *Feer*schen Neurose reihen sich wohl ganz zwanglos an diese in der zitierten dermatologischen Literatur erwähnten Fälle an.

Außerhalb der Pädiatrie, aber doch in einer gewissen genetischen Beziehung stehen am äußersten Ende dieser nervös-vegetativ verursachten Hauterscheinungen die Hautsymptome bei den sog. „*Stigmatisierten*“, über welche wir Berichte aus romanischen, germanischen und in letzterer Zeit auch aus slawischen Ländern besitzen (vgl. besonders *I. Matko,* 1933). Gewiß verdient so ein Fall von *Feer*scher Neurose mit so merkwürdigen Hautblutungen, wie mein Fall es war, eine besondere Überwachung in der Zeit der Pubertät, wo etwa zu der körperlichen Disposition noch die geistige Komponente mystisch-religiöser Vorstellungen hinzukommen könnten.

Zusammenfassung.

Bei einem 3 Jahre alten Knaben mit infantiler Akrodynie vom Charakter der *Feer*schen Neurose traten auf der Höhe des klassischen Krankheitsbildes ganz eigentümliche kreisförmige Hautblutungen auf. Ich fasse diese merkwürdigen, bei der *Feer*schen Neurose bisher noch nicht beschriebenen Hauterscheinungen als die Folge einer nervösen Dysharmonie des Zirkulationsapparates auf, der besonders in seinem präcapillaren und capillaren Gebiete einer besonderen nervös-vegeta-

tiven Regulation unterliegt. Da sich bei dem *Feer*schen Typus der infantilen Akrodynie die meisten Symptome aus einer Affektion des vegetativen Systems erklären lassen, so stellen auch die von mir beobachteten Hautblutungen ein nicht schwer erklärliches, nervös-vegetatives Symptom dar, welches seine Ursache im Wesen der *Feer*schen Neurose selbst besitzt. Verfasser weist ferner auf die immerhin mögliche Beziehung solcher nervös-vegetativen Anomalien zu den anatomischen Vorgängen bei den sog. „Stigmatisierten" hin.

Literaturverzeichnis.

Brill, Die experimentellen und klinischen Grundlagen zum neuropathologischen Typ des Ekzems. Arch. f. Dermat. **150**. — *Debré, R.*, et *Servel de Cosmi*, Les formes cliniques de l'Acrodynie infantile. Le Monde Medical **1930**, Nr 764. — *Deuber, A.*, Klinische Beiträge zur Neurose des vegetativen Nervensystems. Schweiz. med. Wschr. **1928**, Nr 58. — *Feer, E.*, Die Feersche Krankheit. Handbuch der Kinderheilkunde. — *Hammer, F.*, Hämorrhagische Krankheiten. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten **6** II. — *Matko, I.*, Die Stigmatisierten Jugoslawiens. Wien. med. Wschr. **1933**, Nr 22 — Problem stigmatizacije (sloven.). Maribor 1933. — *Müller, E. F.*, u. *Delbanco*, Die Haut ein Sinnesorgan des vegetativen Nervensystems. Dermat. Wschr. **1928**, Nr 39. — *Rocaz, Ch.*, L'acrodynie infantile. La pratique medicale illustrée. Paris 1932. — *Sack, W. Th.*, Psyche und Haut. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten **4** II. — *Schindler, R.*, Nervensystem und spontane Blutungen. 1927.

Zagreb (Jugoslav.), Pedijatrička klinika

(Aus der Kinderabteilung [Vorstand: Priv.-Doz. Dr. *I. Péteri*] und aus dem Zentrallaboratorium [Vorstand: Dr. *J. Kiss*] des Städtischen St. Johannis-Krankenhauses Budapest.)

Beiträge zur Kenntnis der Hydrocele testis im Säuglingsalter.

Von

Dr. **G. Papp** und Dr. **J. Steinert.**

(*Eingegangen am 13. November 1933.*)

In der letzten Zeit wird hauptsächlich von italienischen Forschern betont, daß in der Ätiologie des Wasserbruches Tuberkulose und Lues eine große Rolle spielen. *Belloni* fand unter 236 an Wasserbruch leidenden Kindern 119 Fälle von Lues congenita. *Gallo* stellte unter 20 Fällen 13mal Lues in der Anamnese fest. In 4 Fällen fand er eine positive WaR. auch in der Punktionsflüssigkeit. *Carbonara* stellt 3 Gruppen auf. In der ersten Gruppe nimmt er als Grund des Wasserbruches einen Canalis peritoneo-vaginalis persistens an. In die zweite Gruppe sollen diejenigen Fälle gehören, bei welchen die Erkrankung zur gleichen Zeit mit einer genitalen Krise der Neugeborenen auftritt (Mastitis). Die dritte Gruppe enthält die Fälle, bei welchen Lues oder Tuberkulose nachweisbar waren. Unter 103 Fällen konnte er 10mal Lues und 23mal Tuberkulose als Ursache feststellen.

Diese auffallenden Ergebnisse veranlaßten uns zur Nachprüfung. Daß Lues und Tuberkulose in der Ätiologie eine so bedeutende Rolle spielen, konnten wir schon auf Grund der wohl allgemein bekannten Tatsache bezweifeln, daß das Aussehen der betreffenden Säuglinge die Aufmerksamkeit bloß in den seltensten Fällen auf eine luische oder tuberkulöse Ätiologie lenkt. Um aber eine Entscheidung herbeiführen zu können, unternahmen wir Untersuchungen an sämtlichen Fällen von Hydrocele testis, welche im Laufe von 7 Monaten, vom 25. I. bis zum 25. VIII. 1933 zur Beobachtung kamen. Im ganzen beobachteten wir während der genannten Zeit 280 Knabensäuglinge, wovon 25 an Wasserbruch litten, und zwar nur einer an Hydrocele fun. sperm., die anderen an Hydrocele testis. In 3 Fällen war die Hydrocele doppelseitig. Wir behandelten diese Patienten mit Punktionen und fanden, daß in einigen Fällen schon die 2. Punktion zum Schwinden der Flüssigkeit führte, in anderen Fällen waren 4—5 Punktionen nötig. 2 Fälle ließen wir operieren, da auch die wiederholten Punktionen keine Besserung brachten.

Als Beispiel bringen wir die Anamnese eines typischen Falles: P. S., 6 Wochen alter Säugling. Der rechte Hoden ist seit der Geburt stark angeschwollen. Die Untersuchung stellt einen Wasserbruch fest. Bei der Punktion (20. III.) 8 ccm

hellgelbe, klare Flüssigkeit (in einem anderen Falle 15 ccm). Nach 8 Tagen zweite Punktion, 4 ccm. Nach weiteren 8 Tagen dritte Punktion, welche nur noch 2,5 ccm zähe Flüssigkeit ergibt. Eine vierte Punktion war überflüssig.

Wir führten bei unseren sämtlichen Fällen folgende Untersuchung aus: WaR. des Blutes und der durch Punktion gewonnenen Hydroceleflüssigkeit; WaR. bei den Eltern, Pirquet-Probe bei den Säuglingen, chemische Untersuchung der Punktionsflüssigkeit, mikroskopische Untersuchung des Sedimentes und endlich die Goldsolreaktion.

In sämtlichen von uns untersuchten Fällen fiel die WaR. sowohl beim Kinde wie bei den Eltern negativ aus. Das Ergebnis der Pirquet-Probe war ebenfalls in sämtlichen Fällen negativ. Ebensowenig konnten wir auf Grund der anamnestischen Angaben auf Lues oder Tuberkulose schließen. Bloß in einem einzigen Falle gab die Mutter eines Säuglings an, daß sie während ihrer Schwangerschaft in antiluischer Behandlung gewesen war; bei unserer Nachprüfung fanden wir aber sowohl bei der Mutter wie bei dem Kinde völlig negative Ergebnisse.

Die Zahl unserer Fälle ist allerdings verhältnismäßig gering, sie berechtigt uns aber doch zu der Annahme, daß Lues und Tuberkulose in der Ätiologie keine entscheidende Rolle spielen.

Die Hydroceleflüssigkeit der Säuglinge zeichnet sich durch ihren verhältnismäßig hohen Eiweißgehalt aus, sie weist die Eigenschaften eines entzündlichen Exsudates auf. Die Flüssigkeit ist stets gelb gefärbt, von hohem spezifischem Gewicht (1030—1060). Der Eiweißgehalt schwankte in unseren Fällen zwischen 1,0—4,5%, die niedrigen Werte fanden wir bei den ersten, die höheren bei den späteren Punktionen. Der Kochsalzgehalt schwankte zwischen 0,58—0,75%. Im allgemeinen konnten wir feststellen, daß bei höherem Eiweißgehalt der Kochsalzgehalt verhältnismäßig niedriger ist, eine Erscheinung, welche bei der Untersuchung von Körperflüssigkeiten nicht selten beobachtet wird und gewissermaßen die Gültigkeit der Gesetze des Donnan-Gleichgewichtes für Körperflüssigkeiten anzeigt.

In den zweiten und den folgenden Punktaten fanden wir stets höhere Eiweißwerte und verminderten Kochsalzgehalt. Wir schlossen aus dieser Beobachtung, daß die Punktion eine Steigerung der lokalen Entzündungserscheinungen zur Folge habe, welche in der Folge zur Zusammenklebung der Wände führt.

Wir untersuchten die Flüssigkeit mittels der Goldsolreaktion und befolgten dabei die Methode, welche von *Kiss* für Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit empfohlen wurde. Von der Goldsolreaktion erwarteten wir Aufschlüsse über die Natur der in der Hydroceleflüssigkeit vorhandenen Globuline. Die mittels der Goldsolreaktionen nachweisbaren Veränderungen der Globuline sind bekanntlich besonders für Lues kennzeichnend. Nun konnten wir ähnliche Veränderungen mittels der

Goldsolreaktion in keinem einzigen Falle nachweisen. Die erhaltene Goldsolkurve entsprach derjenigen einer Rückenmarksflüssigkeit mit stark erhöhtem Eiweißgehalt, wie sie bei akuter, eitriger Meningitis vorzukommen pflegt.

Aus der Flüssigkeit erhielten wir nach starker Zentrifugierung ein sehr geringes Sediment, dessen zellige Elemente denen eines Exsudates entsprachen: einige Leukocyten, Epithelzellen, rote Blutkörperchen usw. In einigen Fällen fanden wir lange, spitze, nadelige Krystalle, welche wir als Charcot-Leydensche Krystalle deuteten.

Wir möchten noch erwähnen, daß die Hydroceleflüssigkeit trotz ihres großen Eiweißgehaltes nicht spontan gerinnt, im Gegenteil zu den meisten Punktaten. Wenn wir aber einen Tropfen Frauenmilch zutröpfeln, so tritt die Gerinnung nach kurzer Zeit ein. Wir dachten, daß diese Erscheinung eine Eigenschaft der zelligen Elemente, also eine cytozyme Eigenschaft, sei. Wir fanden sie aber weder bei frischem Blute noch bei Kuhmilch. Diese Eigenschaft der Frauenmilch und Hydroceleflüssigkeit wurde schon früher erkannt, wir können diese Tatsache auch nur bestätigen, ohne sie erklären zu können.

Zusammenfassung.

In der Ätiologie des Wasserbruches spielt die Tuberkulose und Lues keine so wesentliche Rolle, wie es einige Forscher anzunehmen geneigt sind.

Nach wiederholten Punktionen steigt der Eiweißgehalt allmählich, dagegen fällt der Kochsalzgehalt.

Budapest, St. Johannis-Krankenhaus.

Trichomonas — Vulvovaginitis infantum.

Von

Dr. **M. Rodecurt,**

Frauenarzt in Hannover.

(*Eingegangen am 23. November 1933.*)

In dem mir zugänglichen Schrifttum fand ich nirgends Trichomonas vaginalis als Erreger einer Vulvovaginitis infantum verzeichnet. Und doch spielt nach meinen Erfahrungen auch bei Kindern dieser Flagellat neben Gonokokken, Diphtheriebacillen, Soor, Oxyuren usw. pathogenetisch eine große Rolle, kommt auch nicht selten mit ihnen kombiniert vor. Ich möchte annehmen, daß z. B. die Fälle, von denen *Noeggerath-Nitschke* im Handbuch der Kinderheilkunde von *Pfaundler-Schlossmann* berichtet, daß sie — gleicherweise bei Mutter und Tochter — jahrelang unbeeinflußbar fortbestehen, auf Trichomonasinfektion beruhen. Denn der Trichomonasfluor ist übertragbar; ich habe die gleiche Erkrankung wiederholt bei Mutter und Tochter gleichzeitig gefunden. Weiter zeichnet er sich durch seine ungemeine Hartnäckigkeit und schwere therapeutische Beeinflußbarkeit aus. Diejenigen Fälle von Vulvovaginitis infantum, die nach vergeblicher Behandlung von Pädiatern schließlich zu mir kamen, waren sämtlich durch Trichomonas bedingt.

Ich kann hier nun nicht das ganze „Trichomonasproblem" aufrollen, den Beweis für die direkte und indirekte pathogenetische Bedeutung der Trichomonaden erneut erbringen, sondern muß mich auf das Wesentliche beschränken und im übrigen auf meine einschlägigen gynäkologischen Arbeiten seit 1929 verweisen.

Die Trichomonas vaginalis ist ein Geißeltierchen von ungefähr Leukocytengröße, das in seiner Vegetativform sich am einfachsten in einem Frischabstrich in einem Tropfen physiologischer Kochsalzlösung durch die zappelnden Bewegungen nachweisen läßt. Betreffs der Dauerformen siehe meine 1934 in der Zeitschrift für Geburtshilfe erscheinende Arbeit.

Die Trichomonaden verursachen einen beißenden, schaumig weißgelblichen Fluor mit mannigfachen Entzündungserscheinungen an Vulva und Vagina. Nicht selten werden hierdurch auch kleine Blutungen bedingt.

So habe ich folgenden interessanten Fall erlebt:

$7^1/_2$jähriges Mädchen, bei dem die Eltern schon seit einiger Zeit einen Ausfluß bemerkt haben, auf den sie aber kein größeres Gewicht legten. Nach Reiten auf einem Pony starkes Wundsein der äußeren Genitalien und der Innenflächen der oberen Oberschenkelpartien mit mäßigem Blutabgang aus den Geschlechtsteilen. Vermutungsdiagnose des Arztes: Trauma durch den Sattelknopf. Objektiver

Befund: Intertrigo, Vulvitis. Hymen intactum, nirgends eine Verletzung zu sehen. Dagegen massenhaft gelber schaumiger Ausfluß, intensive Vaginitis mit petechialer Blutung, besonders auf leichte Berührung. Trichomonas +++. Go. negativ. Bakteriologisch sonst o. B. Offensichtlich ist dem Reiten nur eine auslösende Bedeutung für die alarmierende Blutung beizumessen, während die schon länger zurückliegende Trichomonasinfektion bereits den Boden dafür geschaffen hatte.

Die soziale Bedeutung der Erkrankung liegt auf der Hand. Durch die bei Kindern mangelhafte Reinlichkeit — auch bei größter Sauberkeit Erwachsener ist das Leiden ungemein verbreitet —, ihre physiologische Unachtsamkeit und durch die enge Berührung beim Spielen usw. ist der Weiterverbreitung der Infektion Tür und Tor geöffnet. Die fehlende Vertrautheit mit dem Krankheitsbild läßt eine energische, spezifische Behandlung vermissen. Durch das ständige Jucken werden die Kinder zu sexuellen Unarten verleitet. Eine Allgemeinwirkung auf den Organismus bleibt meist nicht aus.

Die Trichomonaden sind äußerst anpassungs- und in der Dauerform ungemein widerstandsfähig. Die allgemein übliche unspezifische Behandlung führt deshalb höchstens zu vorübergehenden Besserungen. Remissionen täuschen Heilung vor.

Nach jahrelangen eingehenden Versuchen hat sich mir als beste Behandlungsmethode erwiesen tägliches Einlegen von $^1/_2$—$1^1/_2$ Tabletten Devegan (I. G. Farben) in die Scheide mit einer Kamillen- oder Desinfektionsspülung derselben nach ungefähr 14 Stunden; außerdem täglich 1—2 Waschungen der äußeren Genitalien samt Umgebung mit obigen Spüllösungen (gründlich trocken tupfen!).

Man wende nicht ein, ein derartiges Vorgehen schone zu wenig die Psyche des Kindes, ja richte dessen Aufmerksamkeit direkt auf die Genitalsphäre und erwecke vorzeitig sexuelle Regung. Bei Geschick und Ablenkung des Kindes ist auch diese Behandlung dem nicht schon verdorbenen etwas Natürlich-Selbstverständliches. Zudem richtet sie meines Erachtens weniger psychischen Schaden an als Wochen bis viele Monate langes Bestehen von Ausfluß, Jucken und Brennen und die bisherigen immer wiederholten symptomatischen äußeren Waschungen und Sitzbäder (von sonstiger vaginaler Behandlung ganz zu schweigen).

Befriedigende Erfolge lassen sich auch erzielen mit vaginaler Anwendung von Yatren 105-Pillen (täglich oder jeden 2. Tag eine Pille). Beide Behandlungen müssen lange genug unter Schonung des Hymens fortgesetzt werden und sollen mit fallenden Dosen langsam ausklingen. Sonst gibt es sehr leicht Rezidive, die besonders durch körperliche Anstrengungen, Kälteschäden und anderweitige Erkrankungen des Kindes gefördert werden. — Eine Allgemeinbehandlung ist zur Unterstützung des Heilerfolges häufig heranzuziehen.

Hannover, Arnswaldtstr. 5.

Autorenverzeichnis.

Abb, Maria. Ist das Exanthema subitum eine selbständige Krankheit? S. 339.

Altmann, Felix. Gleichzeitiges Auftreten von Zucker und Aceton im Harn bei nichtdiabetischen Kindern (Glykoketonurie). S. 639.

Becker, J. Über periphere Nervenendigungen in den äußeren Genitalien von Neugeborenen. S. 264.

Behrens, Walter. Nierensteinkolik im frühesten Kindesalter. S. 637.

Belmonte, Walter. Zur Behandlung des Keuchhustens mit Brom. S. 134.

Bennholdt-Thomsen, C. Über sequestrierende Pneumonien im Kindesalter. (Metapneumonische Lungensequester.) S. 421.

Bernheim-Karrer, J. Über subcutane Fettgewebsnekrosen beim Neugeborenen. S. 695.

Biedermann, H., und *Duken.* Zur Problematik der Stoffwechselvorgänge beim kindlichen acetonämischen Erbrechen. I. Mitteilung. Acetonämisches Erbrechen und Hypochlorämie. S. 602.

— — Zur Problematik der Stoffwechselvorgänge beim kindlichen acetonämischen Erbrechen. II. Mitteilung. Acetonämisches Erbrechen und Kohlehydratstoffwechsel. S. 613.

von Bormann, Felix, und *O. Scheurer.* Experimentelle Untersuchungen an der Schleimhautdiphtherie der Tiere. I. Mitteilung. Die spezifische Wirksamkeit des Diphtherieserums bei bazillärer Tierinfektion. S. 73.

Brehme, Th. Über einen Fall von Myelitis post vaccinationem bei vorausgegangener Poliomyelitis ant. acuta. S. 123.

Chaskina-Munder, G. Mikroflora der unspezifischen Vulvovaginitis bei Kindern. S. 269.

Courtin, W. Ichthyosis congenita unter dem Bilde der Erythrodermie congénitale ichthyosiforme (Brocq). S. 384.

Deák, Eugen. Coli- und Paracolibefunde im Magen und Stuhl bei darmgesunden und darmkranken Säuglingen. S. 196.

— — siehe Haßmann, Kurt, und Eugen Deák. S. 248.

Doxiades, L., und *W. Uhse.* Über die Einwirkungen des bestrahlten Ergosterins auf den Kreislauf. (Klinische und tierexperimentelle Studien.) S. 137.

Dragišić, Br. Annuläre Hautblutungen bei einem Falle von infantiler Akrodynie (Feer). S. 721.

Duken siehe Biedermann, H., und Duken. S. 602.

— *J.* Über Verlaufsarten der extrapulmonalen Primärtuberkulose. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der primären Schleimhauttuberkulose des Mundes. S. 687.

Erben, F. Reversion der Hämolyse im Kindesalter. S. 669.

Etzold, F. siehe Fabisch, W., und F. Etzold. S. 702.

Fabisch, W., und *F. Etzold.* Lävulose- und Galaktosetoleranz bei unreif geborenen Kindern. S. 702.

Faßrainer, Siegfried. Hämorrhagische Aleukie auf konstitutioneller Grundlage (konstitutionell-aplastische Anämie nach Ullrich). S. 395.

Freudenberg, E. Beiträge zur Verdauungsphysiologie des Säuglings. XVII. Der Gallenaktivator der Prolipase der Frauenmilch. S. 714.

Friedjung, Josef K. Psychogene Störungen in der Vorpupertät. S. 277.

Goetze, Sigrid siehe Kairies, A., und Sigrid Goetze. S. 551.

Göbel, W. Eine Schulendemie von Erythema nodosum. S. 30.

György, P., G. Popoviciu und *Tamotsu Sano.* Untersuchungen über die experimentelle Rachitis. VII. Mitteilung. Die Wirkung von Cerealien und von Kochsalz auf die Entstehung der Rattenrachitis. S. 442.

Hachenburg, Dankmar siehe Kuttner, H. P., und Dankmar Hachenburg. S. 152.

Hantschmann, Gerhard. Über kombinierte Behandlung der kindlichen Anämien. S. 51.

Hasselbach, Friedrich. Prognosestellung bei der epidemischen Meningitis im Säuglingsalter. S. 161.

Haßmann, Kurt, und *Eugen Deák.* Zum Nachweis des toxischen Prinzips bei den schweren Säuglingsdyspepsien. (Vorläufige Mitteilung.) S. 248.

Hertz, Wilhelm. Der postmortale Glykogenschwund in der Leber von menschlichen Neugeborenen und Feten. S. 410.

— — Stoffwechseluntersuchungen bei Glykogenspeicherkrankheit. S. 588.

Heymann, Walter. Untersuchungen über die Phosphatstoffwechselstörung bei Rachitis. VIII. Mitteilung. Die quantitativen Verhältnisse der Glycero- und Hexosediphosphatasen in den Faeces des Menschen. (Befunde bei Rachitis, Spasmophilie, intestinalem Infantilismus und febriler Hypophosphatämie). S. 92.

— — und *Elisabeth Maier.* Untersuchungen über die Besonderheiten des Kohlehydratstoffwechsels im Säuglings- und Kindesalter. II. Mitteilung. Bestimmung des ketogen-antiketogenen Quotienten der Nahrung bei Säuglingen und Kleinkindern, sowie Untersuchungen über den Einfluß alkalischer Salze und einiger Hormone auf den Ketonkörperstoffwechsel im Kindesalter. S. 502.

— — und *Elisabeth Maier.* Untersuchungen über die Phosphatstoffwechselstörungen bei Rachitis. IX. Mitteilung. Die Beeinflussung des anorganischen Phosphats und des Calciums im Blut durch Schilddrüseninkret und „Thyreotropes Hormon". S. 512.

Inaba, Itsuyoshi. Über die Krankheitsstadien des Keuchhustens vom hämatologischen Standpunkt und über das Wesen des sog. Keuchhustenrezidivs. S. 677.

Jochims, Johannes. Viscosimetrische Untersuchungen an Blutplasma von Kindern. VI. Mitteilung. Zur Frage der Beziehungen zwischen Wasserbindung und Fließelastizität des Plasmas. S. 357.

Kairies, A., und *Sigrid Goetze.* Untersuchungen zur Frage der Immunität bei Keuchhusten. (Zugleich ein Beitrag zur Vaccinebehandlung.) S. 551.

Kasahara, Michio, Tadashi Tsuda und *Munehiko Nagahama.* Klinische Studien über die supravitalgranulierten Erythrocyten bei Kinderkrankheiten. II. Mitteilung. Paroxysmale Hämoglobinurie. S. 479.

— —, und *Shinichi Nosu.* Studien über die Bleivergiftung im Säuglings- und Kleinkindesalter. I. Mitteilung. Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Übergang von Blei in die Milch. S. 577.

— — und *Munehiko Nagahama.* Studien über die Bleivergiftung im Säuglings- und Kleinkindesalter. II. Mitteilung. Die Bleianämie im Säuglings- und frühen Kindesalter. S. 583.

Keller, Walter, Alfred Klopstock und *Elisabeth Klopstock.* Serologische Untersuchungen bei Keuchhusten. S. 112.

Klopstock, Alfred siehe Keller, Walter, Alfred Klopstock und Elisabeth Klopstock. S. 112.

— *Elisabeth* siehe Keller, Walter, Alfred Klopstock und Elisabeth Klopstock. S. 112.

Kolrep, Mathilde. Über Gefahren der Überdosierung mit Grenzstrahlen beim wachsenden Organismus. II. Mitteilung. S. 546.

Kornfeld, W. Zur Bewertung von Größe, Gewicht und Brustumfang bei Kindern und Jugendlichen. Be-

merkungen zu der in Heft 4 dieser Zeitschrift erschienenen „Tafel zur Bewertung von Größe, Gewicht und Brustumfang der Kinder und Jugendlichen" von Prof. Dr. Eugen Schlesinger. S. 720.

Köttgen, Hans-Ulrich. Zur Problematik allergisch bedingter Lungeninfiltrate im Kindesalter. S. 483.

Kuttner, H. P., und *Dankmar Hachenburg.* Der Pernoktonschlaf für Encephalographien im Kindesalter. S. 152.

Langer, H., und *I. Pipirs.* Beiträge zur Pathogenese des Säuglingsdurchfalls. I. Mitteilung. S. 101.

Langstein, Leo †. S. 477.

Lorenz, Ernst. Die Bedeutung des Diphtherie-Antitoxins für die Immunität gegen Diphtherie. S. 282.

Mai, Hermann. Chemische Untersuchung einer Gaucher-Milz. S. 12.

Maier, Elisabeth siehe Heymann, Walter, und Elisabeth Maier. S. 502 u. 512.

— — siehe Heymann, Walter, und Elisabeth Maier. S. 512.

Massart, J. siehe Paffrath, H., und J. Massart. S. 337.

Mayr-Weber, V. Mitteilung über einen eigenartigen Fall von Bindegewebsschwäche. S. 472.

Meyer, Hugo siehe Rominger, E., und Hugo Meyer. S. 333.

Michaelis, Lili. Beitrag zur Kenntnis der Reticulocyten und ihrer klinischen Bedeutung im Kindesalter. S. 567.

Nagahama, Munehiko siehe Kasahara, Michio, Tadashi Tsuda und Munehiko Nagahama. S. 479.

— — siehe Kasahara, Michio, und Munehiko Nagahama. S. 583.

Nassau, Erich. Haarfarbe und Rachitis. S. 331.

— — Weitere Erfahrungen mit der Behandlung der Rachitis in „Räumen künstlichen Sonnenscheins". II. Mitteilung. S. 392.

Niederwieser, V. Mikromethode der Müller-Ballungsreaktion (M.B.R. II). S. 67.

Nosu, Shinichi siehe Kasahara, Michio, und Shinichi Nosu. S. 577.

Orosz, D. Nekrosen bei kombinierter Andrenalin-Glykose-Infusion. Bemerkungen zum gleichnamigen Aufsatz dieser Zeitschrift Bd. 24, Heft 6. S. 467.

Paffrath, H., und *J. Massart.* Erwiderung. S. 337.

Papp, G., und *J. Steinert.* Beiträge zur Kenntnis der Hydrocele testis im Säuglingsalter. S. 726.

Pipirs, I. siehe Langer, H., und I. Pipirs. S. 101.

Popoviciu, G. siehe György, P., G. Popoviciu und Tamotsu Sano. S. 442.

Rau, Herbert. Die Bedeutung des Insulins für nicht diabetische Erkrankungen im Kindesalter. S. 165.

Rodecurt, M. Trichomonas — Vulvovaginitis infantum. S. 729.

Rominger, E., und *Hugo Meyer.* Bemerkungen zu der Arbeit von Paffrath und Massart: „Langfristige Untersuchungen des Mineral- und Wasserstoffwechsels bei Frühgeborenen" in Bd. 54, 3.—5. Heft dieser Zeitschrift. S. 333.

Ruotsalainen, Armas. Der Handgelenkumfang als Maß der Knochenderbheit bei Schulkindern. S. 402.

Rupilius, Karl. Ein Fall von malignem metastasierendem Sympathicoblastom. S. 708.

Sano, Tamotsu siehe György, P., G. Popoviciu und Tamotsu Sano. S. 442.

Scheurer, O. siehe von Bormann, Felix, und O. Scheurer. S. 73.

Schiötz, Carl, und *Borgny Seland.* Welche Bedeutung hat der Geburtsmonat für die Zukunft des Kindes? S. 348.

Schlesinger, Eugen. Tafel zur Bewertung von Größe, Gewicht und Brustumfang der Kinder und Jugendlichen. S. 389.

Seland, Borgny siehe Schiötz, Carl, und Borgny Seland. S. 348.

Siwe, Sture A. Die Reticuloendotheliose — ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien. S. 212.

Steinert, J. siehe Papp, G., und J. Steinert. S. 726.

Stern, Erich. Beitrag zur Kenntnis und zur Therapie des Mongolismus. S. 372.

Tsuda, Tadashi siehe Kasahara, Michio, Tadashi Tsuda und Munehiko Nagahama. S. 479.

Uhse, W. siehe Doxiades, L., und W. Uhse. S. 137.

Ullrich, O. Nachtrag zur Arbeit „Über die Dysostosis multiplex (Typus Hurler) usw." (s. diese Zeitschr. Bd. 54, S. 699). S. 470.

— — Splenektomiefolgen beim Morbus Gaucher. S. 1.

Waller, Heinz. Das seelisch-abnorme Kind im Lichte der Psychologie primitiver Völker. S. 17.

Zoelch, Philipp. Untersuchungen über die Bedeutung des Antitoxins für Krankheitsentstehung, Krankheitsschutz und natürlichen Heilungsvorgang bei Diphtherie und Diphtherie-Rezidiven. S. 518.

41B243